

Semper

LUXEMBOURG

CONGRESS

BELGIAN HEART RHYTHM MEETING 2022

- Exploration génétique et mort subite
- La Life Vest dans les arythmies ventriculaires
- Ablation de FA au-dessus de 75 ans
- FA et NOAC
- Le futur du pacing
- Le lien entre cancer et fibrillation auriculaire

Pharmacie 2030
Une vision pour la pharmacie d'officine

Indisponibilités de médicaments: quelles pistes?

INTERVIEW



DR LAURENT GROBEN

RECHERCHE

Les allergies, un allié contre le cancer?

FOCUS

Etude PEGASUS - l'apport du pegcétacoplan dans l'HPN

Galápagos



Jyseleca[®]
filgotinib

▼ 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 résistants 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, tropoïne 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 maculopulvéulente. L'éruption cutanée incluait: éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption géantique, 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, Boite 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 (B5B), CHRU 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://guchet.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

Erleada
(apalutamide) **tablets**

AGISSEZ RAPIDEMENT ET PROLONGEZ LA DURÉE DE VIE ¹⁻⁵

ERLEADA® (apalutamide) + ADT

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

REMBOURSÉ POUR ¹:
- mHSPC
- 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 résistants 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 résistants 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, Boite 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 (B5B), CHRU 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://guchet.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

Edito



Médecins et pharmaciens: vers davantage d'effets synergiques?

La chose ne vous aura pas échappé: il est à nouveau fort question de médicaments dans ce numéro de *Semper Luxembourg*. Après avoir abordé dans nos précédentes éditions les questions soulevées par les remboursements tardifs des nouveaux médicaments ainsi que les modalités de l'usage compassionnel au Luxembourg, nous faisons en effet à présent le point sur les indisponibilités, leurs causes et les solutions envisageables. Mais nous abordons aussi le Livre blanc *Pharmacie 2030* présenté par le Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois devant les «corps constitués» de la santé ce 19 janvier.

Les propositions des pharmaciens d'officine visant à faire évoluer leur rôle s'inscrivent dans un mouvement global, en Europe et ailleurs, de décloisonnement des divers acteurs de la santé. Pourtant, même si les résultats obtenus en montrent systématiquement la pertinence, on sait aussi que des résistances peuvent se manifester. Ainsi, pour ne pas regarder bien loin, en Belgique chaque velléité de confier aux pharmaciens un rôle s'éloignant de la seule dispensation de médicaments voit une vieille garde de médecins généralistes pousser des cris de vierges effarouchées. Que l'on parle de vaccinations ou de gestes paramédicaux comme un contrôle tensionnel, les mêmes qui « ne prennent plus de nouveaux patients » refusent l'aide d'autres professions de santé.

...

Edito

...

Ce réflexe de caste paraît clairement moins présent au Luxembourg, et l'on peut s'en réjouir. En effet, les pharmacies luxembourgeoises, ce sont quelque 2000 professionnels bien répartis sur le territoire, prêts à s'intégrer dans un véritable réseau de soins au bénéfice de la population. Conjugué à une véritable digitalisation de l'information en santé, un projet tel que la tenue du dossier pharmaceutique partagé devrait s'imposer comme une évidence. Et l'éditeur de *Semper Luxembourg* et de *Letz be healthy* ne peut que se réjouir du positionnement du pharmacien, dans le prolongement de la prise en charge médicale, comme conseiller en thérapies médicamenteuses.

L'observance en est l'exemple le plus évident, tant il est vrai que le moins bon traitement, et le plus coûteux, est celui qui est mal suivi par le patient. Et là encore les pharmaciens voient juste, en proposant une informations spécifique lors de l'instauration d'une nouvelle thérapie chronique. Car l'humilité doit s'imposer au tout-puissant prescripteur: même si le médecin fait oeuvre de la plus grande pédagogie, de nombreuses études ont montré qu'en sortant du cabinet de consultation, un patient a oublié jusque 80% des informations qui lui ont été prodiguées. Même par le meilleur et le plus disponible des médecins.

C'est pourquoi on peut même croire et espérer que le concept de pharmacien référent pourra élargir la plus-value du médecin référent, dans un cadre de dossier de soins partagé. Pour le formuler autrement, les différentes professions pourraient, par leurs interventions synergiques, aider à relever le défi de prodiguer les meilleurs soins au plus grand nombre de patients, avec de moins en moins de ressources. Au bénéfice du maintien d'un système de santé efficace à long terme.

Dr Eric Mertens



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





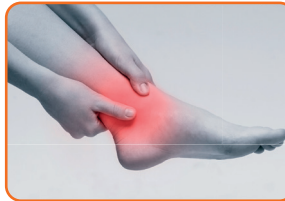
Voltaren Emulgel

Soulage les douleurs articulaires et musculaires suite à une inflammation.



Voltaren Emulgel Forte 2% gel
Prix publics sans/avec remboursement
150g € 30,65 / € 18,39
100g € 23,88 / € 14,33

Effet cliniquement prouvé avec une posologie simple: une seule application toutes les 12h.



Liste positive des médicaments :
Remboursé à 40%¹

¹ <https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html>

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

1/10.000 y compris les cas isolés), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée avec les données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Infections et infestations : Très rare : rash pustuleux Affections du système immunitaire : Très rare : allergie (y compris des urticaires), angioedème, bronchospasmes et réactions anaphylactiques systémiques Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Très rare : asthme Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : Fréquent : rash, eczéma, érythème, dermatite (y compris dermatite de contact), prurit Rare : dermatite bulleuse Très rare : photosensibilité Après un usage sur de grandes surfaces cutanées le risque d'effets indésirables systémiques suivants ne peut être exclu : Affections gastro-intestinales : Fréquence indéterminée : douleurs épigastriques, nausées et vomissements, diarrhée, érosions et intensification des pertes de sang occultes, éventuellement ulcère et méléna Affections du système nerveux : Très rare : fatigue, insomnies, irritabilité Fréquence indéterminée : céphalées, sensations de vertige Affections hépatobiliaires : Très rare : ictère, hépatite Fréquence indéterminée : élévation des transaminases Affections du rein et des voies urinaires : Très rare : insuffisance rénale et syndrome néphrotique Affections cardiaques : Fréquence indéterminée : Cédèmes périphériques et poussées hypertensives Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : De très rares cas d'altération sanguine grave (sans preuve de relation de cause à effet) Troubles généraux : Fréquence indéterminée : malaises généraux Il faut rester attentif à ces symptômes: ils peuvent disparaître après quelques jours ou exiger l'arrêt du traitement s'ils ne disparaissent pas. Comme toute substance appliquée sur la peau, chaque constituant de Voltaren Emulgel Forte peut provoquer une réaction allergique. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Pour la Belgique Pour le Luxembourg Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 B-1300 Wavre NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Voltaren Emulgel Forte 2% tube aluminium laminé (LDPE/ALU/HDPE, LDPE et antiblock additive master batch) : BE562231 Voltaren Emulgel Forte 2% tube aluminium laminé (LDPE/ALU/HDPE) : BE440422 Mode de délivrance : Médicament non soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 06/2022

INFORMATION UNIQUEMENT DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.
Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
© 2023 the GSK group of companies or its licensors. PM-LU-VOLT-23-00001
Date of preparation : 01/2023.

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*



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

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

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

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

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

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

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

Sommaire

8



ACTU

Entretien avec Sonia Franck (IML)

Indisponibilités de médicaments: quelles pistes?

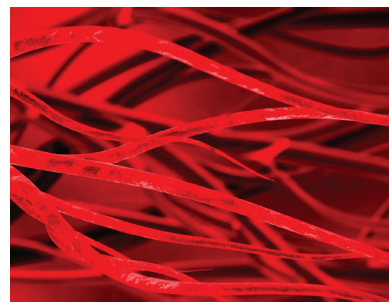
14



ACTU

Pharmacie 2030
Une vision pour la pharmacie d'officine du Luxembourg

20



FOCUS

Etude PEGASUS - l'apport du pegécetacoplan dans l'HPN

24



CONGRESS

- Exploration génétique et mort subite
- La Life Vest dans les arythmies ventriculaires
- Ablation de FA au-dessus de 75 ans
- FA et NOAC
- Le futur du pacing
- Le lien entre cancer et fibrillation auriculaire

34

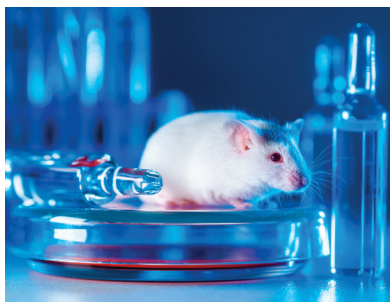


INTERVIEW

Dr Laurent Groben

Entre stimulation sans sonde et stimulation du système de conduction, mon coeur balance...

36



RECHERCHE

Les allergies, un allié contre le cancer?

38



ENVIRONNEMENT

Amalgame dentaire: rappel des exigences environnementales

39

SORTIES

40

AGENDA

42

CARTOON

Indisponibilités de médicaments: quelles pistes?



Le phénomène est croissant et complique considérablement la vie des médecins et plus encore des pharmaciens. Mais quelle est son ampleur? Et surtout, quelles sont les réponses envisageables pour le Grand-Duché? Nous faisons le point avec Sonia Franck, Secrétaire Générale de IML (Innovative Medicines for Luxembourg), qui fédère l'industrie du médicament innovant.

Semper Luxembourg: **De quoi parlons-nous exactement, en termes de chiffres?**

Au Luxembourg, il n'existe à ce jour pas de site permettant de consulter toutes les indisponibilités de médicaments. Cependant, en l'absence d'une base de données nationale ouverte sur les indisponibilités au Grand-Duché, les données publiées et mises à jour de manière quotidienne sur pharmastatut.be pour la Belgique sont également pertinentes au Luxembourg. Ainsi, le 23 janvier 2023, le portail belge indiquait que sur les 30 derniers jours, 345 médicaments avaient été temporairement indisponibles.

Au niveau européen, d'autres données intéressantes nous viennent de l'étude de Technopolis, datant de 2021, qui s'est penchée sur le phénomène des

pénuries de médicaments en Europe et leurs causes profondes.

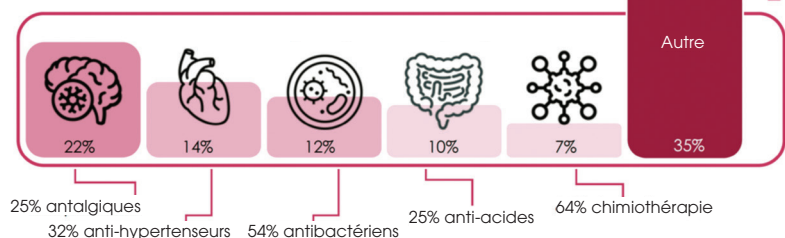
Les notifications concernent à 52% les génériques et biosimilaires (ces médicaments, copies des molécules originales représentent 6% de parts de marché selon l'enquête du conseil à la concurrence, juin 2022). Les classes thérapeutiques le plus touchées sont les antidouleurs (22%), les anti-hypertenseurs (14%) et les antibactériens (12%).

Quelles sont les causes de ces indisponibilités?

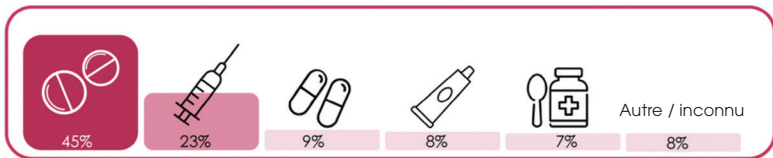
La cause profonde d'une pénurie d'approvisionnement varie d'un cas à l'autre et est souvent multiple, couvrant des difficultés réglementaires, économiques, de fabrication, de qualité et de chaîne d'approvisionnement:

- tension autour de la disponibilité des matières premières,
- tension sur la disponibilité en personnel qualifié dans le secteur de la

Notifications selon les aires thérapeutiques

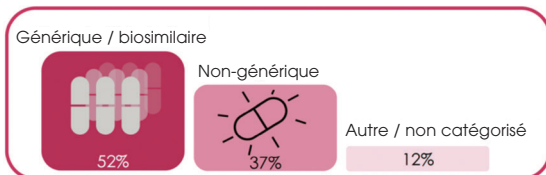


Notifications selon les formulations



- Des problèmes particuliers ont été observés avec:
 - des productions en petits lots et conditionnements
 - des médicaments lyophilisés
- Association faible entre pénurie et forme

Notifications selon les statuts



- La plupart des pénuries sont observées pour les génériques, médicaments anciens et hors brevet
- Association modérée entre pénuries et statut générique

production (COVID et post-COVID), événement ponctuel sur la chaîne de production (incident technique, problème de sécurité, lot non conforme...) qui peut avoir un impact sur la production.

afin de pas recréer ces situations instables pour les médicaments innovants. La concertation et l'écoute sont primordiales.

La pression sur les prix a un impact: les médicaments qui souffrent actuellement de pénurie sont pour la plupart des molécules anciennes, bon marché et génériques.

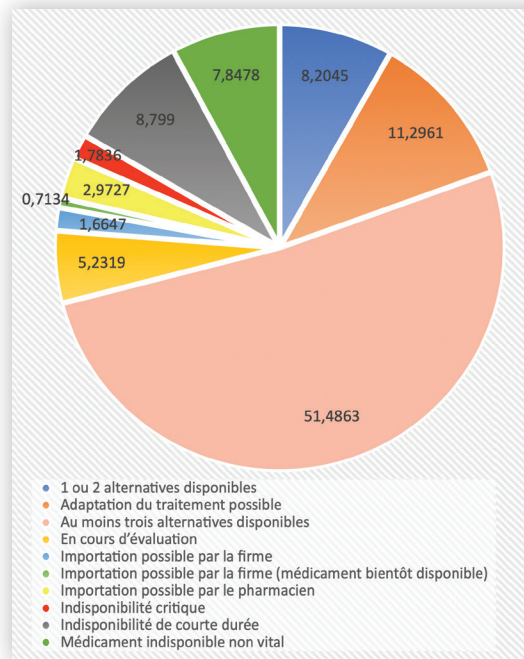
Il n'y a pas de solution simple, et la voie à suivre consiste davantage en un mélange de mesures ajustées qu'en une approche unique. C'est pourquoi, pour s'attaquer à ces différentes causes profondes, l'industrie pharmaceutique innovante conçoit des plans de prévention des pénuries adaptés aux spécificités de chaque produit.

On le voit aujourd'hui, cette délocalisation présente des risques. Il importe aujourd'hui de s'assurer de l'impact à long terme des mesures envisagées

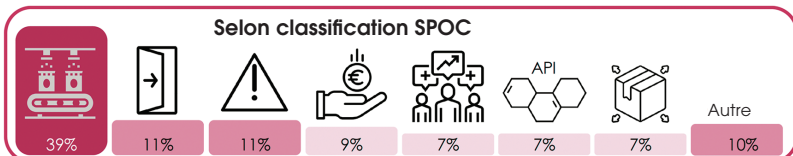
En plus du manque de transparence à tous niveaux de la chaîne de pro-

duction et de délivrance des médicaments, la compréhension des causes profondes est obscurcie par le manque de données consolidées à tous niveaux.

Le graphique ci-dessous, d'après pharmastatut.be, résume l'impact des indisponibilités des médicaments sur les patients. Dans la plupart des cas, il existe au moins une alternative ou le traitement peut être adapté (dans 51,5% il y a au moins trois alternatives, dans 8,2% il y a au moins une alternative et dans 11,3% le traitement peut être adapté). En même temps, il est important de noter que les indisponibilités critiques portent sur 1,8% du total des médicaments indisponibles.



Causes initiales rapportées des pénuries



- 16 pays enregistrent des données sur les causes initiales mais de façon mal standardisée
- Enregistrement empirique du rôle des quotas et de l'importation parallèle: pas de données
- La pression sur le prix et les tenders augmentent la fragilité de la chaîne du médicament
- Pas de lien clair entre le type de produit et la cause de la pénurie

Il existe des indisponibilités liées au contingentement par pays. Quel en est l'impact pour le Grand-Duché de Luxembourg?

Qu'il n'y ait aucun doute sur le sujet: les entreprises pharmaceutiques souhaitent évidemment que leurs produits soient toujours disponibles lorsque les patients en ont besoin. La lutte contre les pénuries de médicaments ne se limite pas à la bonne volonté d'un des acteurs sur le ter-

Impact des indisponibilités (au 23 janvier 2023)

1 ou 2 alternatives disponibles	8,2%
Adaptation du traitement possible	11,3%
Au moins trois alternatives disponibles	51,5%
En cours d'évaluation	5,2%
Importation possible par la firme	1,7%
Importation possible par la firme (médicament bientôt disponible)	0,7%
Importation possible par le pharmacien	3,0%
Indisponibilité critique	1,8%
Indisponibilité de courte durée	8,8%
Médicament indisponible non vital	7,8%

rain. Au Luxembourg, la Division de la Pharmacie et des Médicaments, en concertation avec tous les acteurs de terrain, a pris l'initiative de travailler collectivement pour approvisionner les pharmaciens et les patients en temps utile.

Les entreprises stockent les médicaments avec prudence afin de pouvoir approvisionner directement les pharmaciens et de garantir la disponibilité pour les patients luxembourgeois (système de quotas).

Le climat d'investissement en Europe rend toutefois cet exercice complexe. Il est difficile de concilier la forte pression à la baisse sur les prix des médicaments, la libre circulation des marchandises au sein de l'Union et, enfin, les normes de qualité élevées qui sont imposées aux médicaments dont le processus de production est très complexe.

La pression sur les prix est-elle un frein à une production européenne?

Le maintien de la production locale en Europe est un défi majeur pour tous les secteurs industriels. Les coûts salariaux et énergétiques plus élevés signifient que la production à bas prix n'est pas compétitive et que ces activités sont déplacées vers d'autres parties du monde. Le secteur pharmaceutique n'échappe pas à cette dynamique. Seules les activités à forte valeur ajoutée, qui nécessitent aussi beaucoup de connaissances spécialisées, y échappent pour l'instant.

Mais l'absence de production locale n'est pas seulement une réalité économique, et en raison des fréquentes réductions de prix imposées par les Etats pour les médicaments dont le brevet est arrivé à échéance, les entreprises ne sont parfois plus en mesure de maintenir le médicament disponible. Celui-ci disparaît alors définitivement du marché luxembourgeois, ce qui peut parfois être néfaste pour les patients luxembourgeois.

Quid de la libre circulation des marchandises dans le domaine du médicament?

Les médicaments au Luxembourg doivent pouvoir circuler conformément à la libre circulation des marchandises au sein de l'Union européenne. Comme le prix d'un médicament est déterminé par le gouvernement de chaque pays membre, on observe des flux depuis les pays où les prix sont peu élevés vers

les pays où ils sont vendus plus chers: nous appelons cela l'exportation parallèle. Différents acteurs tels que les grossistes-distributeurs en tirent profit, mais ils ont également l'obligation légale d'approvisionner le marché local.

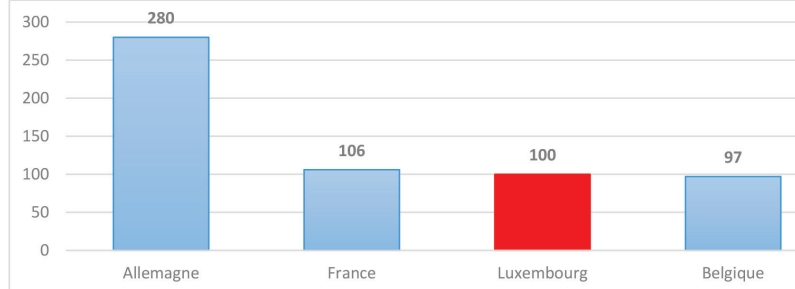
Cette situation est parfois difficile à concilier. Le système de quotas évoqué plus haut tente de résoudre ce problème, mais il est souvent impossible pour les firmes pharmaceutiques de prévoir rapidement suffisamment de stock en cas de fuite à l'exportation. L'augmentation de la production n'est pas si simple.

Quelles sont les ambitions et attentes d'IML (Innovative Medicines for Luxembourg)?

Le problème est complexe et nous pensons que seule une réponse européenne multilatérale pourra apporter des solutions aux prescripteurs, pharmaciens et patients. IML demande que toute solution politique future soit élaborée et mise en œuvre proportionnellement au risque, en tenant dûment compte des effets non intentionnels de la mesure et, surtout, en s'appuyant sur des preuves solides de la nature de la pénurie. Il s'agit d'un équilibre délicat à atteindre dans un environnement complexe où les informations sont rares et où toute mesure bien intentionnée peut également entraver l'accès des patients aux médicaments. L'industrie présente des propositions concrètes pour répondre à l'objec-

Illustration des différences de prix dans les pays limitrophes

Graphique 8 : Prix ex-usine moyen de l'échantillon en base 100 (base 100= Luxembourg)



(Source: Conseil à la concurrence, juin 2022):

tif de la Commission de renforcer la sécurité d'approvisionnement, articulées autour de 5 points saillants:

1. Un système européen harmonisé de prévention et d'atténuation, basé sur la définition standard d'une pénurie, et un système informatif européen interopérable de surveillance/notification.

Il est essentiel de déployer de manière adéquate des technologies innovantes pour assurer l'interopérabilité des données existantes (système européen de vérification des médicaments (EMVS), services de gestion des substances, produits, organisations et termes référentiels (SPOR), plateforme IRIS de l'Agence européenne des médicaments, etc.) sur la base de normes européennes (définition) afin d'éviter les doublons et d'exploiter la richesse des informations disponibles.

2. Une résilience fondée sur la transparence.

L'amélioration de la transparence tout au long de la chaîne d'approvisionnement a le potentiel d'accroître la résilience et de prévenir les pénuries. L'intégration des données disponibles dans d'autres systèmes, tels que les systèmes nationaux de vérification des médicaments (NMVS), IRIS, SPOR et d'autres sources, dans le système de surveillance européen augmentera considérablement la visi-

bilité des autorités et, par conséquent, leur capacité à prendre des mesures appropriées.

3. Une approche fondée sur le risque, axée sur les produits critiques/les pénuries critiques.

Tous les produits ne nécessitent pas le même niveau d'attention, et la diversité des situations exige des réponses adaptées. Les produits présentant un risque élevé de pénurie et/ou dont les pénuries ont un impact négatif potentiel important pour les patients doivent être différenciés et faire l'objet de mesures préventives telles que des exigences différentes en matière de stocks de sécurité et/ou des plans de prévention des pénuries mis à disposition sur demande des autorités.

4. La flexibilité

devrait être appliquée en tant que principe, se traduisant par la mise en œuvre de dispositions réglementaires spécifiques le cas échéant. Par exemple, l'utilisation de la notice électronique d'information du patient (ePIL) pour les produits hospitaliers permettrait une plus grande flexibilité et une allocation plus rapide des fournitures aux pays qui ont besoin de médicaments, et contribuerait à la réduction des pénuries (sous réserve du processus et des approbations du marché local).

5. Maintenir la résilience des chaînes d'approvisionnement mondiales.

Les fournisseurs européens peuvent compter sur la forte empreinte de l'UE en matière de fabrication et de R&D, ainsi que sur un commerce ouvert avec des partenaires fiables. Notre engagement envers la société est un rôle que nous prenons très au sérieux en tant qu'industrie.

L'idéal ne serait-il pas que les médecins soient informés, en tout cas pour les indisponibilités les plus importantes? Comment cela pourrait-il se structurer?

Des solutions sont à l'étude notamment en effet avec pharmastatus.be, en Belgique.

Ainsi, le logiciel du prescripteur pourrait être directement relié à Pharmastatus, de sorte qu'en cas de prescription d'un produit en rupture, le prescripteur en serait informé et pourrait proposer une alternative thérapeutique. C'est un projet impliquant de mettre autour de la table de discussion de la DPM l'industrie pharmaceutique, l'industrie des medical devices, les grossistes, les pharmaciens de ville, les pharmaciens hospitaliers et la CNS.

En Belgique, Pharmastatus s'est construit pas à pas en concertation avec les acteurs impliqués, et s'articule autour de la base de données SAMv2, dont l'utilisation est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2020 comme source d'information pour les prescriptions électroniques.

L'agence belge a ainsi adressé des recommandations pour une utilisation correcte de SAMv2 lors de l'inclusion des données relatives aux médicaments dans les logiciels de prescription des médecins.

Si elles sont applicables et disponibles dans la base de données SAMv2, les informations utiles doivent être visibles pour le prescripteur au moment où il sélectionne un médicament, de manière claire et proactive à côté du conditionnement concerné (par

Des processus de production complexe

Les entreprises pharmaceutiques ne prennent aucun risque en termes de sécurité et de qualité des produits. Les contrôles sont également particulièrement stricts en Europe. Les processus de fabrication des médicaments demandent beaucoup de temps et sont particulièrement fragiles et complexes. La plupart des vaccins, par exemple, ont un processus de production qui dure plus de 18 mois. Il en va de même pour les autres médicaments biologiques développés à partir de cellules vivantes.

Un événement inattendu dans l'une des étapes de ce processus peut entraîner des retards importants dans la livraison du lot suivant. Les conséquences qui en résultent sont des ruptures de stock, pour le marché luxembourgeois mais aussi pour d'autres pays européens ou même non européens. En effet, les médicaments sont rarement produits pour un seul pays, mais pour une région entière, voire le monde entier. Accroître la production en cas d'augmentation de la demande ne peut dès lors se faire du jour au lendemain.

Les matières premières sont souvent rares et doivent être manipulées avec beaucoup de précautions. Le maintien d'un stock de réserve important n'est donc pas justifié et pourrait entraîner une forte pression à la hausse sur les prix, voire une pénurie d'autres médicaments nécessitant les mêmes matières premières.

exemple, sous la forme d'un signe indiquant que des informations supplémentaires sont disponibles).

En cas de problème d'approvisionnement temporaire, apparition d'un symbole indiquant qu'il existe un problème d'approvisionnement temporaire et permettant d'accéder à des informations supplémentaires telles que:

- date de début du problème d'approvisionnement,
- date de fin présumée du problème d'approvisionnement,
- raison du problème d'approvisionnement,
- impact du problème d'approvisionnement,
- informations supplémentaires concernant des médicaments ou des traitements alternatifs.

En cas de fin de commercialisation, une information via un autre symbole indiquant la fin de la commercialisation du conditionnement concerné du médicament et permettant d'accéder à des informations supplémentaires telles que:

- raison de la fin de la commercialisation,
- impact de la fin de la commercialisation,
- informations supplémentaires concernant des médicaments ou des traitements alternatifs.

C'est évidemment un système qui bénéficie aux prescripteurs et aux patients.

Il semble que certaines indisponibilités affectent la Belgique sans affecter la France ou l'Allemagne. Une des causes mentionnées est la nécessité des conditionnements spécifiques (langues) pour la Belgique, petit marché. Qu'en est-il? Ceci ouvre-t-il des possibilités de solutions plus structurelles?

Pour permettre une plus grande flexibilité dans la circulation des médicaments d'un État membre à l'autre, en cas de pénurie de médicaments, nous proposons d'inscrire l'exemption de

l'utilisation des langues officielles dans les notices et ainsi d'inclure des moyens modernes de consultation des notices.

En effet, les livraisons de médicaments destinés au marché peuvent être retardées par les modifications requises pour l'emballage, alors qu'en général, le médicament lui-même n'est pas affecté par les changements proposés, et cela occasionne un besoin de réajustement des stocks existants pour intégrer le nouvel étiquetage.

L'utilisation actuelle de l'étiquetage national sur les cartons limite la capacité à répondre à de tels problèmes en déplaçant les stocks de médicaments entre les États membres pour remédier aux pénuries locales en temps utile. Cette possibilité de flexibilité nécessiterait une action nationale pour répondre aux exigences de la législation afin d'atténuer les pénuries potentielles.

Pour les médicaments destinés à l'usage hospitalier, l'inclusion d'une notice dans les emballages est un gaspillage de ressource et cette exigence pourrait être supprimée de la législation. En effet, la notice est destinée à fournir aux patients les informations nécessaires pour qu'ils puissent utiliser en toute sécurité un médicament qu'ils ont acheté ou qui leur a été prescrit. Or un groupe important de produits (agents de contraste, anesthésiques, vaccins, etc.) sont administrés directement par le personnel soignant, dans des circonstances où le patient ne manipule pas du tout le médicament (hôpital). Depuis 2019, le projet pilote e-PIL au Luxembourg a démontré l'intérêt pour retirer ces notices papier.

Pour les autres médicaments (distribués en officine), le remplacement de la notice papier par un code qui renvoie à une notice électronique rendrait immédiatement inutile la nécessité de rappeler les médicaments pour tenir compte des modifications des notices, et le remplacement de la notice physique par un e-PIL a l'avantage de garantir que la notice utilisée par le patient est la version la plus récente.

Passer de la notice à la e-PIL?

En raison des processus de fabrication, il faut souvent plusieurs mois pour que les changements apportés aux notices soient intégrés dans l'emballage physique, alors que la compilation en ligne permet d'éviter les erreurs.

D'autre part, l'utilisation d'un e-PIL offrirait des options supplémentaires pour améliorer la compréhension par les patients de leurs médicaments et de leur mode d'utilisation.

Par exemple, l'e-PIL pourrait être fournie en plusieurs langues, en plus de celles requises au Luxembourg, et les médicaments dont l'utilisation est compliquée pourraient être accompagnés de vidéos démontrant leur utilisation correcte

Comment un outil tel que Pharmastatut.be pourrait-il être décliné au Luxembourg?

La Belgique a été la première en Europe à mettre en place une plateforme informative comme PharmaStatut, qui garantit la transparence sur les causes et la durée de l'indisponibilité d'un médicament, au bénéfice des professionnels de santé et des patients.

Le système belge a pris du temps à se construire et est interconnecté avec des bases de données étendues et ouvertes pour toute la chaîne des médicaments. Ce qui permet de faciliter l'accès, le prix et le remboursement aussi.

IML supporte pleinement la mise en place d'un pharmastatut.lu et aussi la finalisation de la création de l'agence des médicaments au Luxembourg. Pour les membres utilisant déjà pharmastatut.be, l'adoption de cette plateforme pour le Luxembourg serait assez simple, ce qui garantirait la complète adhésion de l'industrie. ■

*Dr Eric Mertens,
pour Semper Luxembourg*

FOR YOUR PATIENTS' WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- Disease control¹ beyond the dosing period³⁻³
- Immune system recovery[†] after dosing period^{1,2}
- Lowest[§] monitoring burden of all currently approved high-efficacy DMDs over a 4 year horizon³⁻⁹



MAVENCLAD[®]
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.[†]



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

*MAVENCLAD[®] est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) tel que défini par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie.³⁻¹ Le contrôle de la maladie fait référence à 75,6% des patients qui sont restés sans rechutes sans autre traitement au cours des années 3 et 4.²⁻¹ Il est prévu que la plupart des patients retrouvent un nombre de lymphocytes normal ou une lymphopénie de grade 1 dans les 9 mois.³⁻⁵ Selon les informations accessibles au public au moment de la création - novembre 2020. ¹ Maximum de 20 jours de traitement oral au cours des 2 premières années, sans autre traitement nécessaire au cours des 2 années suivantes. Pour des informations importantes sur la sécurité, se référer au Résumé abrégé des caractéristiques du produit.³

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

E.R./V.U.: Merck nv/sa - Ildefonse Vandammestraat 5/7B - 1560 Hoeilaart BE-MAV-00101 V5.0 - January 2023

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

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

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement. Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours. **Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale** Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement. **Populations particulières** **Insuffisance rénale**: Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire. La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, la cladribine est contre-indiquée chez ces patients. **Insuffisance hépatique**: Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable, en l'absence de données, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. L'utilisation de la cladribine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6). **Patients âgés**: En cas d'utilisation de la cladribine chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments. **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longtemps que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les laver soigneusement après la prise. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection chronique active (tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur. Affection maligne évolutive. Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min). Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité**: Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique sont la lymphopénie (25,6%) et le zona (3,0%). L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ ou < 200 cellules/mm³) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4. **Tableau des effets indésirables**: Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont signalés par un astérisque (*). Les catégories de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infections**: Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique**: Très fréquent

: Lymphopénie. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. **Affections du système immunitaire**: Fréquent : Réactions d'hypersensibilité*, telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème. **Affections hépatobiliaires**: Peu fréquent : Atteintes hépatiques* **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent : Éruption cutanée, alopecie. Description de certains effets indésirables particuliers **Lymphopénie**: Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées. **Affections malignes**: Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patientes [0,29 événement pour 100 patientes]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patientes [0,15 événement pour 100 patientes]). **Hypersensibilité**: Au cours des études cliniques menées chez des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, des réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par la cladribine (11,8 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (8,4 %). Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez 0,3 % des patients traités par la cladribine et aucun cas n'a été observé chez les patients ayant reçu le placebo. Les réactions d'hypersensibilité ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients traités par la cladribine et chez 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. **Atteintes hépatiques**: Après la mise sur le marché du médicament, des cas peu fréquents d'atteintes hépatiques, y compris des cas graves et des cas ayant conduit à l'arrêt du traitement, ont été signalés en association temporelle avec MAVENCLAD. Les élévations transitoires des transaminases sériques étaient généralement supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des cas isolés d'élévations transitoires des transaminases sériques allant jusqu'à 40 fois la LSN et/ou des cas d'hépatites symptomatiques avec élévation transitoire de la bilirubine et ictere ont été observés. Le délai d'apparition était variable, la plupart des cas survenant dans les 8 semaines après le premier cycle de traitement (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieunefaitindesirable.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 Braibois Rue du Marwan 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 - Nancy Division de la Pharmacie et des Médicaments** 200, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.ats.lu Link pour le formulaire: https://gichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 JA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002 (4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005 (7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés) **REPRESENTANT LOCAL**: Merck n.v./s.a., Ildefonse Vandammestraat 5/7B, 1560 Hoeilaart, Belgique **MODE DE LIVRAISON** Médicament sur prescription médicale. **DATÉ D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2022

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

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

Tableau 2 Nombre de comprimés par jour de la semaine

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0

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

Pharmacie 2030

Une vision pour la pharmacie d'officine du Luxembourg



Ce 19 janvier le Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois (SPL) pouvait enfin renouer avec sa traditionnelle réception de nouvel an. Cette année l'événement était l'occasion de présenter, en présence du who's who de la santé au Luxembourg et de la ministre de la Santé Paulette Lenert, son Livre blanc, véritable engagement sur le rôle futur du pharmacien.

Dr Eric Mertens, pour Semper Luxembourg - Photos: Alain Brumat

Comme l'a rappelé **Alain de Bourcy, président du SPL**, pendant la crise de la COVID, le réseau des pharmacies a joué un rôle essentiel pour garantir un accès continu aux traitements et aux soins. Les pharmaciens ont répondu présents et les officines sont restées accessibles 24h/24h et 7j/7, même pendant les confinements.

Les pharmaciens ont œuvré en première ligne pour fournir conseils, traitements et orientations sur les maladies les plus courantes, parvenant ainsi à limiter les visites inutiles aux urgences. Elles ont démontré la valeur qu'elles représentent pour les patients comme pour le système de santé.

Les officines ont joué un rôle croissant dans les stratégies de dépistage de la COVID-19, principalement pour les cas asymptomatiques. Elles ont participé à deux reprises au programme de distribution gratuite des tests rapides à la population, #Lëtzebuergtestech, et ont contribué à assurer l'approvi-

sionnement de la population en tests rapides pour leurs besoins personnels. Les citoyens peuvent d'ailleurs toujours se faire tester directement en pharmacie grâce à des tests antigéniques rapides réalisés par des pharmaciens dûment formés, conformément aux protocoles établis en collaboration avec les autorités. Les pharmaciens ont également été formés pour permettre de contribuer à une orientation appropriée des patients éventuellement testés positifs à la COVID-19, sans oublier la vaccination contre la COVID-19 et la dispensation du Paxlovid, un des médicaments phares pour les personnes atteintes plus sévèrement de la COVID.

Élargissement des compétences

C'est donc un élargissement des compétences des pharmaciens que nous observons, en plus de l'investissement de ces derniers dans le combat contre la pandémie. Les pharmaciens sont

prêts à développer encore plus cette contribution, souligne Alain de Bourcy, dans le cadre de modèles de coopération durable avec d'autres professions et prestataires de la santé.

Autrefois essentiellement distributeur de médicaments, le pharmacien est désormais aujourd'hui un des interlocuteurs clé pour la patientèle, disponible 24 heures sur 24, offrant une relation avec le patient encore plus renforcée par la crise que nous venons de vivre.

À l'instar de nos pays limitrophes, le Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois (SPL) concentrera ses efforts sur le développement de pistes concrètes, comme le rôle des pharmacies dans l'approvisionnement de la population en vaccins, notamment contre la grippe saisonnière, et le développement des outils digitaux dans l'officine.

En guise de conclusion de son mot de bienvenue, Alain de Bourcy soulignera qu'en vue du virage ambulatoire, il est essentiel de mettre un point fort sur l'importance des officines pour répondre aux besoins des patients et assurer la continuité des services, en tirant parti du réseau numérique et de l'expertise des pharmaciens. Objectif: positionner le pharmacien comme conseiller en thérapies médicamenteuses. ■



Le mot de Paulette Lenert, ministre de la Santé

Cette soirée fut aussi l'occasion pour la ministre de la Santé de féliciter et de reconnaître tout le travail accompli jusqu'ici par les pharmaciens luxembourgeois et de saluer la contribution des pharmacies d'officine à l'effort commun de lutte contre la COVID-19.

Paulette Lenert a elle aussi souligné que pendant toute la durée de la pandémie, les pharmacies d'officine sont restées ouvertes et accessibles au public, offrant des services de santé publique essentiels. Et la ministre de saluer la collaboration étroite avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé, où les pharmacies participent activement au suivi précieux de la pandémie, notamment en contribuant aux statistiques de délivrance de certains traitements COVID.

La ministre a ainsi rappelé quelques exemples de l'excellente collaboration

entre les pharmacies d'officine et le Ministère de la santé:

- éducation en santé, notamment le conseil aux patients pour la gestion des risques, dont une illustration récente est la participation à la semaine de la sécurité des médicaments (*Med Safety Week*) en novembre, que nous avons relayée dans nos colonnes;
- délivrance des médicaments dans le cadre du programme de traitement par substitution, où les pharmacies d'officine jouent un rôle clé dans l'amélioration des soins, la réduction de mésusage et des risques, la pré-

vention des décès chez les personnes qui consomment des drogues;

- pharmacovigilance et déclaration des effets indésirables;
- mise à disposition des vaccins du programme national, dans des conditions compatibles avec les plus hautes exigences de qualité et de sécurité.

Ruptures de stock

La ministre a évoqué la problématique de plus en plus récurrente (abordée en pages 14 à 18 de ce numéro) de l'indisponibilité des médicaments et autres produits de santé, où le SPL est un acteur-clé dans le circuit des médicaments critiques et des médicaments à haute valeur ajoutée, en alertant de manière régulière sur les tensions d'approvisionnement et les ruptures de stock, et en contribuant avec toutes les parties prenantes au comité de pilotage dédié aux indisponibilités.

Tous ces exemples, estime Paulette Lenert, soulignent le rôle important en santé publique des pharmaciens d'officine, en tant que référents de terrain. A l'heure où la digitalisation de la santé est en pleine évolution, on ne peut donc qu'attendre l'apport du dossier de soins partagé, de la prescription électronique et de la traçabilité pour «renforcer encore la sécurité des patients et améliorer la qualité des soins, en complément des conseils du pharmacien».

Ajouterions-nous pharmacien «réfèrent»? ■



Livre blanc pour la Pharmacie 2030

Co-responsable, avec Isabelle Lamesch, du projet Pharmacie 2030, Une vision pour la pharmacie d'officine au Luxembourg, c'est Claude Hostert-Pfeiffer qui a brillamment présenté Le livre blanc de la pharmacie d'officine au Luxembourg.

Objectif de ce travail de synthèse: «exposer les défis et les opportunités qui se présentent au pharmacien d'officine du Luxembourg et la façon dont les pharmaciens veulent être impliqués davantage dans les politiques de santé du futur proche, afin de faire face, ensemble avec les autres acteurs de la santé, aux défis posés à notre système de santé».

Non sans humour, Claude Hostert-Pfeiffer a pu illustrer à travers le cas d'un patient «type», les lacunes du parcours de soins actuel, en particulier pour les patients polymédiqués, affirmant clairement que «nous, pharmaciens, voulons nous impliquer différemment dans le parcours de soins du patient».

L'enjeu est de taille car de nombreuses études ont montré que le bénéfice optimal des médicaments est rarement atteint, avec un décalage important entre l'efficacité des médicaments observée dans les essais cliniques, et l'efficacité réelle observée sur le terrain.

Les raisons en sont multiples et bien connues: mauvais choix de médicament, posologie incorrecte, administration erronée, effets indésirables, mauvaise observance du traitement, interactions médicamenteuses... La mauvaise observance, en particulier,

atteindrait quelque 50% dans les traitements chroniques, avec un coût estimé de 13 millions d'euros, selon des données CNS de 2015.

Élargir la pratique pharmaceutique

En 2006 déjà, l'OMS et la FIP (Fédération Internationale de Pharmacie) sortaient un livret intitulé «*Élargir la pratique pharmaceutique, recentrer les soins sur les patients*». Sous-jacente, la déclaration de Hepler et Strand en 1990: «*L'engagement du pharmacien à assumer envers son patient la responsabilité de l'atteinte clinique des objectifs préventifs, curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie*».

Il s'agit donc que le pharmacien s'implique et assume une certaine responsabilité dans les soins. En tant que membre de l'équipe de soins, le pharmacien doit aider à évaluer et optimiser les résultats des traitements dans l'intérêt du patient, pour rendre l'usage du médicament plus efficace, rationnel et sûr. Il s'agit ainsi, souligne Claude Ostert, d'un véritable changement de paradigme de la pratique thérapeutique. C'est ce projet qui a mené, depuis 2019, à un plan d'action concrétisé par le Livre blanc des pharmaciens luxembourgeois.



«Nous sommes prêts à relever ces défis. Nous l'avons montré en participant au projet pilote mis en place pour l'entretien pharmaceutique pour les patients asthmatiques, nous l'avons montré pendant la pandémie en étant très réactifs pour proposer les tests antigéniques rapides, nous l'avons montré et le montrons toujours en proposant la vaccination contre la Covid. Nous sommes prêts - 2030, c'est demain, c'est aujourd'hui. Nous sommes tous concernés, comme patients, comme pharmaciens, comme médecins, comme soignants et comme décideurs. Agissons dès lors ensemble pour que cette vision 2030 devienne une réalité.»

Claude Hostert-Pfeiffer



Les grands chapitres du Livre blanc

1. Le pharmacien référent, tel qu'il existe déjà en Belgique, pour un plan de médication complet, correct et actualisé, en relation avec le médecin traitant.
2. Une procédure de sortie de l'hôpital, avec une ordonnance médicale envoyée à la pharmacie avant la sortie, que l'on pourrait imaginer par voie digitale.
3. La blistérisation des doses à administrer pour les patients polymédiqués à domicile, pour une meilleure observance et une meilleure adhérence.
4. Un service de nouvelle médication, pour aider les patients prenant pour la première fois un médicament pour une maladie chronique.
5. La prévention (par des campagnes de santé publique, une augmentation de la littératie en santé ou la couverture vaccinale contre la grippe), ainsi que le dépistage (diabète, hypertension). ■

Table Ronde



Table ronde de clôture

Extraits choisis de la table ronde de clôture brillamment animée par Michel-Edouard Ruben, économiste au sein du Think Tank IDEA de la Chambre de Commerce.



Les messages à retenir, pour Alain de Bourcy, Président du SPL

Alain de Bourcy: Si nous faisons la synthèse, il ressort que le pharmacien est une pierre angulaire du système de santé. Il est un conseiller proche du patient, et joue un rôle important dans la prévention ainsi que dans le suivi de la médication - en particulier pour les patients atteints de maladies chroniques et polymédiqués, et la revue du schéma de médication. Il reste toutefois encore à créer un cadre réglementaire, afin de structurer ces missions, et de pouvoir les mettre en oeuvre d'une manière utile pour le patient comme pour la santé publique. Comme l'a souligné notre collègue

M. Straetmans, le pharmacien doit contribuer à la résilience du système de santé. La période de pandémie a montré que nous avons répondu présent. Le moment est donc optimal pour créer les bases d'une revalorisation de la profession de pharmacien, et pas seulement sur le plan pécuniaire.

La perception du Livre blanc par Laurent Mertz, Premier Conseiller du Gouvernement et Coordinateur Professionnels de la santé au Ministère de la santé

Laurent Mertz: La publication du livre blanc de la pharmacie tombe à point nommé alors que nous travaillons au Plan National de Santé, et constitue une bonne base de réflexion en ce qui concerne les enjeux de la pharmacie et le rôle des pharmaciens. Un travail d'autant plus utile qu'au Luxembourg la santé fait partie des matières réservées nécessitant dès lors un cadre non seulement réglementaire, mais légal. La finalisation de l'agence nationale du médicament est essentielle dans ce contexte, car l'agence jouera un rôle important au coeur du circuit du

médicament. Parmi les autres projets en cours d'avancement, on peut aussi mentionner le travail sur les honoraires ainsi que la blistérisation, dont le projet-pilote est en cours d'évaluation. Enfin, la consolidation de l'ensemble de lois sur le médicament, parfois anciennes, est aussi à l'ordre du jour et sera essentielle pour l'agence du médicament.

Le point de vue de Christian Oberlé, Président de la CNS, sur le potentiel d'épargne de la prévention en pharmacie

Christian Oberlé: La caisse de la santé ne réfléchit pas en termes d'épargne mais en termes d'utilisation efficace des moyens. Mais à l'instar de ce qu'a souligné M. de Bourcy, pour les activités de prévention également un cadre réglementaire est un préalable nécessaire, avec une réflexion sur le financement - et la définition même - de la médecine



préventive. En effet, au Luxembourg comme dans les pays voisins, la prévention n'est le plus souvent pas identifiée dans le parcours de soins. Améliorer cet aspect, par un cadre légal, aiderait donc aussi à en mesurer les coûts et les résultats. Mais les présentations de ce soir confirment nos propres réflexions, avec les pharmaciens de la CNS, sur la place potentielle du pharmacien dans la prévention, ainsi que dans les réseaux de compétences. Enfin, ne négligeons pas, en réfléchissant au futur de la santé, le potentiel des medical devices et des applications de santé, sur lequel nous travaillons avec l'Université du Luxembourg et le LIH, et où le pharmacien pourrait sans aucun doute trouver sa place.

La question (faussement?) ingénue de Michel-Edouard Ruben, modérateur

Michel-Edouard Ruben: Comme patient, je trouve curieux d'avoir pu faire mon vaccin COVID-19 dans ma pharmacie, mais de ne pas pouvoir pro-

céder de même pour ma vaccination annuelle contre la grippe....

Et en guise de mot de la fin, les priorités...

Alain de Bourcy: L'analyse du plan de médication par le pharmacien référent permettrait de réduire les risques de iatrogénèse et d'hospitalisations liées à des médicaments mal administrés. Le deuxième volet, où nous avons acquis une compétence réelle au Luxembourg, est la blistérisation industrielle. Le centre de blistérisation que nous avons construit avec un partenaire industriel est l'un des plus performants en Europe. Le troisième est selon moi la place du pharmacien dans l'instauration de nouvelles thérapies pour le patient. Pour d'autres volets - notamment la prévention et un rôle dans des vaccinations autres que la COVID-19 - je pense qu'il ne faut pas brûler les étapes, et que ces questions doivent être discutées dans le cadre du Plan National de Santé, en concertation avec le corps médical. ■



Exemples européens

Koen Straetmans est à la fois le Président de l'APB (Association Pharmaceutique Belge) et le président du Groupement pharmaceutique de l'Union européenne (GPUE). C'est donc à la fois en collègue voisin et en invité de marque qu'il a pu confirmer la justesse du projet des pharmaciens luxembourgeois, s'inscrivant en ligne avec les évolutions internationales, comme le montrent quelques exemples.

La **revue des médicaments (medicine use review)** est une évaluation structurée des médicaments des patients dans le but d'optimiser l'utilisation des médicaments et d'améliorer les résultats de santé. Ce service est disponible dans 19 pays en Europe.

Grâce à ce service, les pharmaciens néerlandais ont identifié une médiane de deux problèmes liés à la médication pour chaque patient âgé polymédiqué. En Espagne, sa mise en oeuvre et son suivi par les pharmaciens sur une période de six mois ont réduit de près de 50% le nombre de patients se rendant dans les services d'urgence et de plus de 50% le nombre de patients hospitalisés.

Ce service est rémunéré par le gouvernement/payeur au Danemark, en France, aux Pays-Bas, en Slovaquie et au Royaume-Uni. La République tchèque, l'Espagne, l'Italie et le Portugal fournissent également ce service dans la plupart des pharmacies, mais sans rémunération.

Le **service de nouvelle médication** est disponible en pharmacie dans 12 pays européens, pour aider le patient à en savoir plus sur son nouveau traitement, lui permettre de poser des questions, et ainsi améliorer l'efficacité du nouveau traitement, au bénéfice de sa santé. Bénéfice potentiel: réduire le nombre de consultations médicales et d'hospitalisations.

La **vaccination** par le pharmacien est déjà une réalité (Allemagne, Belgique, Danemark, France, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pologne, Portugal, Suisse et Royaume-Uni), et concerne la Covid-19 (11 pays), la grippe saisonnière (11 pays) ou d'autres vaccins.

Les **services de dispensation spécifiques pour les patients chroniques**, ont montré leur efficacité. Ainsi, en Espagne, pour les patients de plus de 65 ans, un programme s'appuie sur les pharmaciens pour optimiser l'adhérence thérapeutique, tandis qu'au Portugal, une étude a montré l'efficacité des interventions du pharmacien pour améliorer la technique d'inhalation des patients asthmatiques et BPCO.



Au cœur de la chaîne de santé



PHARMA
HANFF - major
player in the
pharmaceutical
sector



VET
HANFF - major
player in
animal health
care



**SALES
REPRESENTATIVES**
HANFF - major
player in
pharmaceutical
sales



HYGIENE
HANFF - major
player in
institutional
and industrial
hygiene



LOGISTICS
HANFF - major
player
in national
logistics



REGULATORY
HANFF - major
player in drug
regulatory
affairs



Certifié ISO 9001:2015 et BPD

(Bonnes Pratiques de Distribution en gros de médicaments à usage humain 2013/C 343/01)



Etude PEGASUS - l'apport du pegcétacoplan dans l'HPN

Le pegcétacoplan a été approuvé par l'EMA en décembre 2021 dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Il permet d'agir à la fois sur l'hémolyse intravasculaire et sur l'hémolyse extravasculaire, caractéristiques de la maladie.

L'étude PEGASUS est une étude head-to-head entre le pegcétacoplan et l'écuzimab, actuel traitement de première ligne de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Une telle étude head-to-head est peu fréquente dans les maladies rares.

Les données de l'étude de phase 3 PEGASUS ont souligné le potentiel du

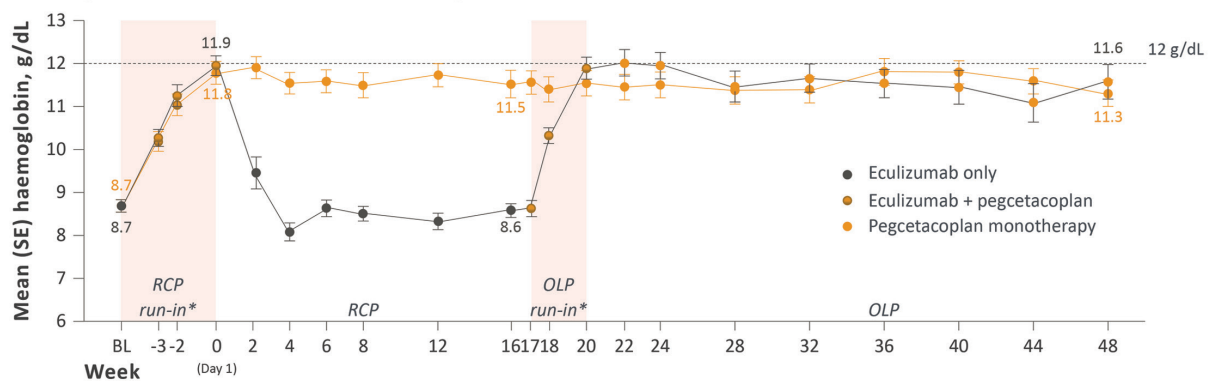
pegcétacoplan comme une avancée majeure dans le traitement de l'HPN.

Les **résultats** à 48 semaines de l'étude PEGASUS ont montré, chez les patients traités par pegcétacoplan, des améliorations durables des caractéristiques de la maladie, tout au long des 48 semaines de traitement.

• A la fin de la phase ouverte, les par-

ticipants qui ont été traités pendant 48 semaines par pegcétacoplan ont conservé des concentrées augmentées en hémoglobine, similaires à celles observées au terme de la période contrôlée randomisée (16 semaines), et ils ont également conservé des améliorations des marqueurs de l'hémolyse, notamment le nombre absolu de réticulocytes,

Changes in mean haemoglobin levels from baseline to Week 48^{1,2}



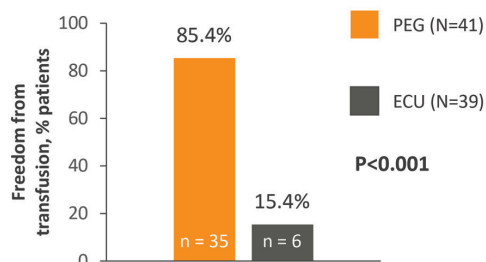
At week 16, pegcetacoplan was superior to eculizumab with regard to change from baseline in Hb level, resulting in an adjusted mean increase of 3.84 g/dL compared with eculizumab ($P < 0.001$)

Over 48 weeks, patients in the pegcetacoplan monotherapy arm experienced sustained improvements in mean haemoglobin levels ($P = 0.14$) patients in the eculizumab-to-pegcetacoplan group showed significant improvement in Hb levels during this period ($P < 0.0001$)

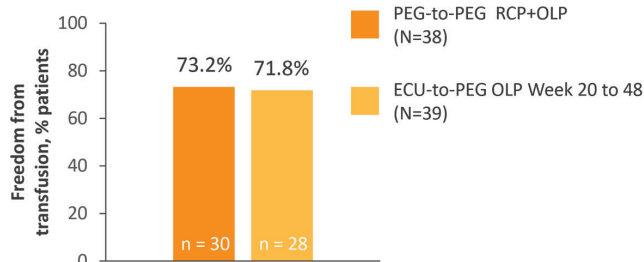
* Pegcetacoplan run-in periods: 1) before randomisation, for both PEG-to-PEG and ECU-to-PEG treatment groups; and 2) at start of open-label period, for the ECU-to-PEG treatment group only.
All observed/uncensored for transfusion data. BL, baseline; OLP, open-label period; RCP, randomised controlled period; SE, standard error.
1. Hillmen et al. *N Engl J Med* 2021; 2. Peffault de Latour et al. *Lancet Haematol* 2022.

Changes in efficacy outcomes from baseline to Week 48: Freedom from transfusions^{1,2}

Freedom from transfusion over 16-week RCP:
pegcetacoplan versus eculizumab¹



Freedom from transfusion over 48 weeks RCP + OLP:
pegcetacoplan monotherapy^{2*}



* The duration of PEG monotherapy differs for both study groups (PEG-to-PEG 48 weeks; ECU-to-PEG 28 weeks). The percentage in the figure refers to the respective duration of PEG monotherapy.
 * Freedom from transfusions is the first key secondary noninferiority endpoint tested in the PEGASUS study.
 ECU, eculizumab; OLP, open-label period; PEG, pegcetacoplan; RCP, randomised controlled period.
 1. Hillmen et al. *N Engl J Med* 2021 2. Peffault de Latour et al. *Lancet Haematol* 2022.

avec plus de 70% de ces patients sevrés des transfusions au long de l'étude.

- Les patients qui sont passés de l'écucizumab au pegcétacoplan à 16 semaines durant la phase ouverte ont également présenté des améliorations hématologiques (Hb: $p < 0.0001$; réticulocytes: $p < 0.0001$) et de qualité de vie (échelle 'FACIT-fatigue': $p < 0.0001$) à 48 semaines similaires à celles observées pour les patients traités par pegcétacoplan tout au long de l'étude.

On constate donc une constance des résultats, une durabilité de la réponse et de l'effet du traitement pour les paramètres d'efficacité clés de l'étude, jusque 48 semaines.

Le **profil de sécurité** du pegcétacoplan a montré une balance risque-bénéfice favorable au cours de l'étude PEGASUS. Les effets indésirables les plus fréquents observés lors du traitement par le pegcétacoplan dans cette étude comprenaient des réactions au site d'injection et des

diarrhées, qui étaient généralement d'intensité légère. La liste exhaustive des effets secondaires peut être consultée dans le RCP.

Depuis décembre 2021, le pegcétacoplan est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) qui sont anémiques après un traitement par un inhibiteur de la C5 pendant au moins 3 mois.



Un unmet medical need

Pour le Dr Louis Terriou (Hématologie, CHRU de Lille), le pegcétacoplan change la vie des patients qui restaient anémiques, pour la plupart dépendants des transfusions, et pour lesquels l'on était dépourvu de réponse en pratique clinique.

Semper Luxembourg: L'HPN est une maladie hémolytique, rare, acquise, chronique. Pouvez-vous nous situer sa prévalence?

Dr Terriou: L'HPN est une maladie rare, responsable d'une hémolyse, médiée par le système du complément. On estime que dans sa forme

classique, hémolytique, elle concerne un nouveau diagnostic par an et par million d'habitants. Il n'existe pas de différences régionales à l'échelle européenne.

L'âge moyen du diagnostic se situe entre 30 et 40 ans. Avant l'émergence de traitements, le pronostic était péjoratif, en raison des manifestations

thrombotiques en particulier, avec une espérance de vie fortement réduite et durée médiane de survie de 22 ans.

Quelles sont les principales manifestations cliniques?

Dr Terriou: L'HPN est une maladie hémolytique, mais l'hémolyse n'est pas la seule manifestation. Des troubles thrombotiques sont fréquents, et on peut être amené à voir ces patients en consultation pour le bilan d'une thrombose atypique. Un troisième élément clinique est le fait que l'on retrouve toujours, à différents degrés, une hypoplasie médullaire. On peut donc observer des cytopénies associées à cette anémie hémolytique.

Les symptômes sont dès lors extrêmement variés et peu spécifiques: hémoglobinurie, douleurs abdominales, dysphagie, etc., de sorte que le diagnostic n'est pas l'affaire d'une seule spécialité. Un grand nombre d'intervenants peuvent jouer un rôle: le gastro-entérologue en cas de thrombose des veines sus-hépatiques, le cardiologue suite à une thrombose ou un infarctus du myocarde, le néphrologue en présence d'une hémoglobinurie. Le diagnostic est donc à la hauteur des symptômes très polymorphes de la maladie. C'est aussi pour cette raison que dans les cohortes historiques, le délai de diagnostic était très long. Il n'était pas rare que des patients connaissent dix années d'errance diagnostique entre les premiers symptômes et le diagnostic définitif. Mais une fois qu'on y pense, le diagnostic est assez simple à poser, par un simple bilan sanguin adressé au bon laboratoire.

Les premiers traitements qui ont permis de changer la donne sont les inhibiteurs de la protéine C5 du complément, qui constituent actuellement la première ligne du traitement...

Dr Terriou: En effet, ces molécules restent la première ligne. Pour une bonne part des patients, ils sont ef-

ficaces et permettent de contrôler l'hémolyse, et donc de diminuer le recours aux transfusions. Environ 60% des patients sous inhibiteurs de la protéine C5 seront indépendants des transfusions, et les traitements ont montré qu'ils permettent d'améliorer l'espérance de vie des patients jusqu'à un niveau comparable à un groupe témoin non malade.

Il reste toutefois quelque 40% des patients qui restent anémiques, pour la plupart dépendants des transfusions, et pour lesquels nous étions dépourvus de réponse avant l'avènement de pegcétacoplan. Cette persistance de l'anémie s'explique par une hémolyse extravasculaire, qui n'est pas contrôlée par les inhibiteurs de la protéine C5.

C'est là qu'intervient le pegcétacoplan, qui agit «plus haut» dans la cascade du complément, ce qui lui permet d'inhiber non seulement l'hémolyse intravasculaire, mais aussi l'hémolyse extravasculaire. Qu'est-ce que ceci implique pour le patient?

Dr Terriou: Pour le patient, le fait de pouvoir contrôler à la fois l'hémolyse intravasculaire et l'hémolyse extravasculaire se traduit par un gain en hémoglobine de plus de 3,5 points, permettant à plus de 80% des patients de devenir indépendants des transfusions.

L'étude PEGASUS a comparé le pegcétacoplan à l'éculizumab chez des patients HPN qui continuaient à avoir des taux d'hémoglobine inférieurs à 10,5 g/dl, sous traitement par inhibiteurs de la protéine C5. La population étudiée est-elle représentative des patients que vous voyez dans votre pratique clinique?

Dr Terriou: La population de l'étude PEGASUS est parfaitement représentative de la population que l'on voit en pratique clinique, à savoir des patients qui nous posent des difficultés sous traitement par des inhibiteurs de la protéine C5. Ce sont des patients

qui conservent des taux d'hémoglobine bas, avec des retentissements majeurs puisque certains d'entre eux sont dépendants des transfusions tandis que d'autres, s'ils ne nécessitent pas forcément des transfusions, voient leur qualité de vie altérée par leurs taux d'hémoglobine bas.

Un autre paramètre étudié est la part des patients sevrés des transfusions. C'est aussi une donnée qui a été étudiée et mesurée par l'étude PEGASUS, et le gain de qualité de vie est manifeste pour tous les patients traités et répondeurs au pegcétacoplan.

Comment évaluez-vous la sécurité du pegcétacoplan, dans votre propre expérience et au vu des résultats de l'étude PEGASUS?

Dr Terriou: Sur les patients que j'ai en traitement par pegcétacoplan, je n'ai connu aucune difficulté ni effet secondaire. L'étude PEGASUS a quant à elle montré des données rassurantes, notamment sur le plan de la sécurité infectieuse, où l'on n'a pas relaté de nouvelles infections inattendues, et notamment aucune infection à méningocoque.

Quel est le suivi de vos patients avec le pegcétacoplan?

Dr Terriou: Dans les deux premiers mois de l'initiation du traitement, les patients sont suivis en hôpital de jour, à raison de deux consultations par semaine. Par la suite, et c'est là un autre avantage du pegcétacoplan, les patients peuvent gérer leur traitement à domicile, grâce à une éducation du patient sur l'administration du traitement et les consignes de surveillance. ■

*Dr E. Mertens,
pour Semper Luxembourg,
d'après un entretien
avec le Dr Louis Terriou.*

*Publication en partenariat
avec les laboratoires SOBI -
Swedish Orphan Biovitrum*

COMPLETE THE PICTURE IN PNH

(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)

SEE THE FIRST AND ONLY C3i FOR PNH TREATMENT, ADDRESSING BOTH IVH AND EVH^{1,2}

Aspaveli® is the first and only C3i, addressing both IVH and EVH to help resolve residual anaemia.^{1,2}

Aspaveli provides:

- Superior increase in Hb levels vs eculizumab (P<0.001)²
- Improvements in key clinical outcomes²
- A treatment that can be self-infused to suit patients' lifestyles¹

* In adult patients with PNH who are anaemic after treatment with a C5 inhibitor for at least 3 months.¹

See more  ASPAVELI®
(pegcetacoplan)

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : ASPAVELI 1 080 mg solution pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque flacon de 20 mL contient 1 080 mg de pegcetacoplan. Chaque mL contient 54 mg de pegcetacoplan. **Excipients à effet notoire :** Chaque mL contient 41 mg de sorbitol. Chaque flacon contient 820 mg de sorbitol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour perfusion. Solution aqueuse limpide, incolore à légèrement jaunâtre, avec un pH de 5,0. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxysmique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté en matière de prise en charge des affections hématologiques. L'autoadministration et la perfusion à domicile devront être envisagées pour les patients qui ont bien toléré le traitement dans des centres de traitement expérimentés. La décision d'une éventuelle autoadministration et de perfusions à domicile devra être prise après évaluation et sur recommandation du médecin du patient. **Posologie :** Le pegcetacoplan peut être administré par un professionnel de santé, ou par le patient ou son aidant en suivant les instructions appropriées. Le pegcetacoplan doit être administré deux fois par semaine sous la forme d'une perfusion sous-cutanée de 1 080 mg à l'aide d'une pompe à perfusion avec seringue disponible dans le commerce permettant de délivrer des volumes allant jusqu'à 20 mL. Les deux doses hebdomadaires doivent être administrées le jour 1 et le jour 4 de chaque semaine de traitement. L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par ASPAVELI à vie, sauf si l'arrêt de ce médicament est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4 du RCP). **Utilisation d'ASPAVELI en relais d'un inhibiteur de C5 :** Pendant les 4 premières semaines, le pegcetacoplan doit être administré à raison de deux doses sous-cutanées de 1 080 mg par semaine en complément de la dose d'inhibiteur de C5 déjà administrée, afin de limiter le risque d'hémolyse liée à un arrêt brutal du traitement. Au-delà des 4 semaines, le patient devra arrêter l'inhibiteur de C5 et poursuivre le traitement par ASPAVELI en monothérapie. **Ajustement de la dose d'ASPAVELI :** La posologie pourra être ajustée à 1 080 mg tous les trois jours (par exemple, jour 1, jour 4, jour 7, jour 10, jour 13, etc.) si le patient présente un taux de lactate déshydrogénase (LDH) dépassant 2 x la limite supérieure de la normale. En cas d'augmentation de la dose, le taux de LDH devra être surveillé deux fois par semaine pendant au moins 4 semaines (voir rubrique 4.4 du RCP). **En cas d'oubli d'une dose d'ASPAVELI :** Si une dose de pegcetacoplan a été oubliée, elle devra être administrée dès que possible et le traitement devra être poursuivi selon le calendrier habituel. **Populations particulières : Personnes âgées (> 65 ans) :** Bien qu'aucune différence apparente liée à l'âge n'ait été observée dans les études cliniques, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. Il n'existe aucune donnée indiquant que des précautions particulières doivent être prises lors du traitement des patients âgés. **Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 mL/min) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique (PK) du pegcetacoplan ; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de pegcetacoplan chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du pegcetacoplan chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** La sécurité et l'efficacité du pegcetacoplan n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; cependant, aucun ajustement posologique n'est préconisé car l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'impact sur la clairance du pegcetacoplan. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité d'ASPAVELI chez les enfants atteints d'HPN âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de < 12 ans, car aucune donnée de sécurité n'est disponible pour ce groupe d'âge. **Mode d'administration :** ASPAVELI doit être administré exclusivement par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe à perfusion avec seringue disponible dans le commerce. Ce médicament peut être auto-administré. Avant de débuter l'autoadministration, le patient recevra des instructions de la part d'un professionnel de santé qualifié concernant les techniques de perfusion, l'utilisation d'une pompe à perfusion avec seringue, la tenue d'un carnet de suivi du traitement, l'identification des effets indésirables éventuels et les mesures à prendre le cas échéant. ASPAVELI doit être perfusé dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les différents sites de perfusion

doivent être espacés d'au moins 7,5 cm. Le patient doit changer de site de perfusion à chaque administration. L'administration de la perfusion dans des régions de peau présentant une sensibilité, une ecchymose, une rougeur ou un durcissement devra être évitée. Il conviendra d'éviter également les régions porteuses de tatouages, de cicatrices ou de vergetures. La durée habituelle de la perfusion est d'environ 30 minutes (si deux sites sont utilisés) ou d'environ 60 minutes (si un seul site est utilisé). Une fois la seringue de ce médicament préparée, la perfusion doit être débutée rapidement. L'administration doit être réalisée dans les 2 heures après avoir préparé la seringue. Pour les instructions concernant la préparation et la perfusion du médicament, voir la rubrique 6.6 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité au pegcetacoplan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Le traitement par le pegcetacoplan ne doit pas être instauré chez les patients : - présentant une infection non guérie due à une bactérie encapsulée telle que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, à moins qu'ils ne reçoivent un traitement prophylactique par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.4 du RCP). **EFFETS INDÉSIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients traités par ASPAVELI ont été les réactions au site d'injection : érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection et contusion au site d'injection. D'autres effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients au cours des études cliniques étaient une infection des voies respiratoires supérieures, une diarrhée, une hémolyse, une douleur abdominale, un mal de tête, de la fatigue, une pyrexie, une toux, une infection des voies urinaires, une complication de la vaccination, une sensation vertigineuse, une douleur dans les extrémités, une arthralgie, une dorsalgie et des sinusites. Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment ont été l'hémolyse et le sepsis. **Liste des effets indésirables :** La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les études cliniques avec le pegcetacoplan chez des patients atteints d'HPN. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les effets indésirables mentionnés ont été identifiés dans le cadre des études cliniques suivantes menées sur l'HPN : APL-2302, étude 202, étude 204 et étude CP0514. Les termes similaires d'un point de vue médical ont été regroupés lorsqu'ils relevaient du même concept médical. **Infections et infestations :** Très fréquent : infection des voies aériennes supérieures, infection des voies urinaires. Fréquent : sepsis, infection gastro-intestinale, infection fongique, infection cutanée, infection buccale, infection de l'oreille, infection, infection des voies aériennes, infection virale, infection, bactérienne, orgelet. Peu fréquent : COVID-19, cervicite, infection de l'aine, pneumonie, abcès nasal, zona ophtalmique, infection mycosique vulvovaginale. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Très fréquent : hémolyse. Fréquent : thrombopénie, neutropénie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Fréquent : hypokaliémie. **Affections psychiatriques :** Fréquent : anxiété. **Affections du système nerveux :** Très fréquent : céphalée, sensation vertigineuse. **Affections vasculaires :** Fréquent : hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Très fréquent : toux. Fréquent : dyspnée, épistaxis, douleur oropharyngée, congestion nasale. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : douleur abdominale, diarrhée, nausée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : érythème, rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Très fréquent : arthralgie, dorsalgie, douleur dans les extrémités. Fréquent : myalgie, spasmes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires :** Fréquent : insuffisance rénale aiguë, chromaturie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, contusion au site d'injection, fatigue, fièvre, douleur au site d'injection. Fréquent : réaction au site d'injection, induration au site d'injection. **Investigations :** Fréquent : alanine aminotransférase augmentée, bilirubine augmentée. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** Très fréquent : complication de la vaccination (Les complications de la vaccination concernaient les vaccins obligatoires). **Description de certains effets indésirables particuliers :** **Infections :** Compte tenu de son

▼ 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.

mécanisme d'action, le pegcetacoplan pourrait potentiellement augmenter le risque d'infections, en particulier d'infections dues à des bactéries encapsulées telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* (voir rubrique 4.4 du RCP). Aucune infection grave due à des bactéries encapsulées n'a été signalée au cours de l'étude APL2302. Quarante-huit patients ont présenté une infection durant l'étude. Les infections les plus fréquentes chez les patients traités par le pegcetacoplan durant l'étude APL2302 ont été les infections des voies aériennes supérieures (28 cas, 35 %). La plupart des infections signalées chez les patients traités par le pegcetacoplan durant l'étude APL2302 étaient sans gravité, et le plus souvent d'intensité légère. Des infections jugées graves ont été signalées chez 10 patients, dont l'un est décédé de la COVID-19. Les infections graves les plus fréquentes ont été : sepsis (3 cas) (ayant conduit à l'arrêt du pegcetacoplan chez 1 patient) et gastroentérite (3 cas) ; toutes ces infections se sont résolues. **Hémolyse :** Dix-neuf patients ont présenté une hémolyse durant l'étude APL2302 parmi les patients traités par le pegcetacoplan. Dans 7 cas, il s'agissait d'une hémolyse grave ; dans 5 cas, le pegcetacoplan a dû être arrêté et la dose de pegcetacoplan a été augmentée chez 10 patients. **Immuno-généricité :** L'incidence des anticorps antimédicamenteux (AAM) (séroconversion ou amplification d'AAM préexistants) a été faible et, lorsqu'ils étaient présents, ils n'ont eu aucun impact notable sur la PK/PD, l'efficacité ou le profil de sécurité du pegcetacoplan. Sur toute la durée de l'étude APL2302, 2 patients sur 80 ont développé des anticorps peptidiques antipegcetacoplan. Les deux patients ont également été testés positifs aux anticorps neutralisants. Le développement d'anticorps neutralisants n'a eu aucun impact apparent sur la PK ou l'efficacité clinique. Six patients sur 80 ont développé des anticorps antiPEG ; il s'agissait dans 2 cas d'une séroconversion et dans les 4 autres cas d'un développement boosté par le traitement. **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, Avenue Galilée 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 ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Sobi Opharm Biolum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Suède. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1595/001 - EU/1/21/1595/002. **MODE DE DÉLIVRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 19 mai 2022. **NR RÉF :** NP-24427

C3i=complément 3 inhibitor; EVH=extravasculaire haemolysis; Hb=haemoglobin; IVH=intravasculaire haemolysis; PNH=paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

References: 1. Aspaveli (pegcetacoplan) RCP 2. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021;384:1028-1037.

BELGIAN HEART RHYTHM MEETING
20-21 october 2022



L'arythmie dans tous ses états

Ce 16^{ème} meeting se voulait une revisite des arythmies pour chaque cardiologue, le passionné par la recherche fondamentale, le féru des études cliniques, le débordé par la pratique quotidienne, ou simplement celui à l'affût des nouvelles technologies et nouveaux gestes. Au menu, la technique hybride associant un geste percutané à un geste chirurgical dans la fibrillation auriculaire persistante, les techniques d'ablation endocavitaire pour réaliser des lignes d'ablation autour des veines pulmonaires, la Life Vest dans les arythmies ventriculaires, l'apport de la génétique dans les cardiomyopathies et les canalopathies, le futur du pacing et bien d'autres thèmes. A épinglez, une communication sur le lien troublant entre fibrillation et cancer et la réponse à cette question récurrente: un âge supérieur à 75 ans est-il une contre-indication à une ablation de fibrillation persistante ou paroxystique?

Dr E. Grotent

Exploration génétique et mort subite

L'exploration génétique a fait beaucoup de progrès ces 10 dernières années dans les cardiomyopathies et les canalopathies, une cause importante de mort subite par l'apparition d'arythmies ventriculaires malignes. On considère aujourd'hui qu'environ quatre cardiomyopathies sur dix sont d'origine génétique.

La plupart se transmettent selon le mode autosomique dominant mais la présence d'un variant génétique ne signe pas automatiquement une cardiomyopathie.

Alors quelle est la place de la génétique en pratique quotidienne?

La génétique a une valeur ajoutée

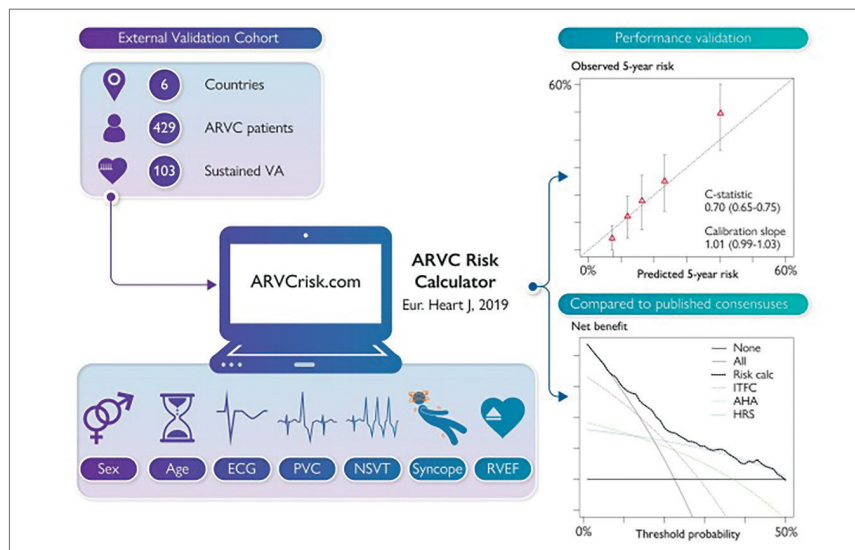
La génétique a une valeur ajoutée dans certaines cardiomyopathies ou dans certaines canalopathies mais ce n'est pas la solution ultime parce que le mécanisme est complexe et polygénique.

«La tendance actuelle est de concevoir des calculateurs de risque dans l'espoir de disposer d'une évaluation rythmique la plus fine possible dans laquelle la cardiogénétique a sa place.»

Nous n'avons pas aujourd'hui un gène donné qui permet d'évaluer le niveau de risque de mort subite.

Dans la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, 5 gènes liés aux desmosomes ont été identifiés, mais seulement 40% des patients ont une mutation sur ces gènes.

La tendance actuelle est de concevoir des calculateurs de risque dans l'espoir de disposer d'une évaluation rythmique la plus fine possible dans



laquelle la cardiogénétique a sa place.

Un exemple est le calculateur ARVC à 7 items (sexe, âge, nombre de dérivation avec une onde T inversée à l'ECG, nombre d'ESV, TVNS, syncope et FEVD). Ce calculateur pourrait être un bon outil pour juger de la nécessité

d'implanter ou non un défibrillateur en prévention primaire.

Le testing génétique est aujourd'hui repris dans le «Expert Consensus Statement» 2022 publié sous l'égide de l'EHRA. ■

La Life Vest dans les arythmies ventriculaires

Le défibrillateur cardiaque externe portable Life Vest est indiqué chez des patients à haut risque transitoire de mort subite car elle permet de mettre fin à une arythmie ventriculaire maligne. Par exemple, dans une situation de myocardite ou d'insuffisance cardiaque post-accouchement, l'évolution est souvent favorable en quelques semaines et un défibrillateur cardiaque interne ne se justifie pas. En revanche, dans les cas où le risque persiste chez des patients qui ont des arythmies ventriculaires soutenues ou une FE altérée, un défibrillateur cardiaque interne est indiqué.

La Life Vest est une autre option pour deux raisons:

1/ la mortalité n'est pas nulle dans les premières semaines après avoir posé le diagnostic

2/ il existe en Belgique des limites légales à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque interne en prévention primaire (minimum 40 jours après infarctus ou 3 mois après revascularisation).

Avec quels résultats?

Des registres en vie réelle (WEARIT-II et WEARIT-FR) montrent qu'un patient sur deux améliore sa FE.

La fréquence des chocs inappropriés est très faible (0,5%) et la réduction de mortalité atteint 11%.

Dans l'étude VEST, le HR pour la mort subite est de 0,66 et le HR pour la mortalité totale de 0,64 grâce à une

compliance excellente pour le port de la veste de l'ordre de 23h/24.

Que disent les recommandations ESC 2022?

La Life Vest est en classe IIa niveau C en prévention secondaire chez des patients qui sont temporairement inéligibles à l'implantation d'un défibrillateur. ■



l'ablation au-delà de 75 ans mais son bénéfice reste incertain.

Des taux de succès comparables

Cette analyse rétrospective¹ a évalué sur 1 an la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ablation par cathéter chez 142 patients d'âges ≥ 75 ans et 866 patients d'âges < 75 ans (groupe contrôle). L'indication était une FA paroxystique ($n = 546$) ou persistante ($n = 462$).

Le succès de l'ablation est défini comme l'absence d'épisodes de FA ou un flutter atypique > 30 secondes objectivé par les enregistrements (ECG, Holter, ILR, etc.). La proportion de patients qui poursuivent les anti-arythmiques après la procédure est similaire pour la FA persistante ($p = NS$).

Pour la FA paroxystique, plus de patients poursuivent les anti-arythmiques dans le groupe âgé (30%) par rapport au groupe contrôle (18%) ($p = 0,02$). Le taux de succès est légèrement plus bas chez les patients d'âges ≥ 75 ans mais la différence n'est pas significative.

Chez les patients avec une FA paroxystique, 76% sont sans événement à 1 an versus 84% dans le groupe contrôle. Chez les patients avec une FA persistante, le taux de succès est de 65% chez les ≥ 75 ans vs 71% dans le groupe contrôle ($p = NS$). Le taux de complications mineures et majeures est similaire dans les deux groupes.

L'âge n'est pas une contre-indication

Pour les auteurs, ces données confortent le bénéfice de l'ablation en traitement de la FA chez des patients d'âges ≥ 75 ans, avec un taux de succès et de complications similaire à celui observé chez les moins de 75 ans. ■

Référence:
1. Grymonprez S, et al. BHRM 2022

Ablation de FA au-dessus de 75 ans: l'âge n'est pas une contre-indication

Cette analyse rétrospective s'est attachée à déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une ablation par cathéter d'une fibrillation auriculaire (FA) chez 142 patients âgés de plus de 75 ans, comparé à un groupe contrôle de patients d'âges < 75 ans. Les résultats montrent un taux de succès comparable entre les deux groupes, un peu plus élevé dans la FA paroxystique que dans la FA persistante et sans augmentation du taux de complications mineures ou majeures.

L'incidence de la fibrillation atriale (FA) croît avec l'âge pour atteindre environ 10% de la population au-delà de 80 ans. Elle est associée à une augmentation des AVC, des hospitalisations et de la mortalité globale.

Le traitement a tout son sens moyennant une réflexion approfondie sur la stratégie à adopter: contrôle de la fréquence ou contrôle du rythme, anticoagulants, anti-arythmiques ou ablation.

Il est cependant admis que l'ablation est supérieure au traitement médicamenteux par le maintien prolongé du rythme sinusal, la diminution des symptômes et du risque de récurrence et l'amélioration de la qualité de vie. Le problème est que les études excluent souvent les patients âgés (FIRE, RAAFT-AF, STOP-AF...).

Pour se faire une opinion, il faut se tourner vers les recommandations ESC 2020 qui ne contre-indiquent pas

«Le succès de l'ablation est défini comme l'absence d'épisodes de FA ou un flutter atypique > 30 secondes objectivé par les enregistrements (ECG, Holter, ILR, etc.).»

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Reagila 1,5mg - 3mg - 4,5mg - 6mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 1,5mg - 3mg - 4,5mg - 6mg de cariprazine. **Excipient à effets notoire :** Reagila 3mg gélules Chaque gélule contient 0,0003mg de rouge allura AC (E 129). Reagila 4,5mg gélules Chaque gélule contient 0,0008mg de rouge allura AC (E 129). Reagila 6mg gélules Chaque gélule contient 0,0096mg de rouge allura AC (E 129). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reagila est indiquée dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes. **POSÉOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5mg, jusqu'à une dose maximale de 6mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites

actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la dose. **Relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine** Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine. **Relais de cariprazine par un autre antipsychotique** Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ. **Dose oubliée** Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose oubliée dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et la dose suivante doit être prise selon le régime habituel. Il n'est pas recommandé de prendre une double dose pour compenser la dose oubliée. **Population spéciale** **Insuffisance rénale** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] ≥ 30 ml/min et < 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Personnes âgées** Les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de la cariprazine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture. L'alcool doit être évité lors du traitement par la cariprazine. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4. Administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6mg) étaient une akathisie (19%) et un syndrome parkinsonien (17,5%). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. **Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie.** **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent : Anémie, Eosinophilie. Rare : Neutropénie. **Affections du système immunitaire :** Rare : Hypersensibilité. **Affections endocriniennes :** Peu fréquent : TSH (thyroestimuline)

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

€ 70.31

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

€ 293.23

sanguine diminuée. Rare : Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Fréquent : Dyslipidémie, Prise de poids, Perte de l'appétit, Augmentation de l'appétit. Peu fréquent : Natriémie anormale, Diabète, Élévation de la glycémie. **Affections psychiatriques :** Fréquent : Troubles du sommeil¹, Anxiété. Peu fréquent : Comportement suicidaire, Délire, Dépression, Baisse de la libido, Augmentation de la libido, Dysfonction érectile. **Affections du système nerveux :** Très fréquent : Akathisie², Parkinsonisme³. Fréquent : Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie⁴, Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux⁵. Peu fréquent : Dyskinésie tardive, Dyskinésie⁶, Dysesthésie, Léthargie. Rare : Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée : Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires :** Fréquent : Vision trouble. Peu fréquent : Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle, Irritation oculaire. Rare : Cataracte, Photophobie. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Vertige. **Affections cardiaques :** Fréquent : Tachyrythmie. Peu fréquent : Troubles de la conduction cardiaque, Bradycardie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires :** Fréquent : Hypertension. Peu fréquent : Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : Hoquet. **Affections gastrointestinales :** Fréquent : Vomissements, Nausées, Constipation. Peu fréquent : Reflux gastro-œsophagien. Rare : Dysphagie. **Affections hépatobiliaires :** Fréquent : Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent : Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée : Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Prurit, Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare : Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires :** Peu fréquent : Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périnatales :** Fréquence indéterminée : Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Fatigue. Peu fréquent : Soif. **Troubles du sommeil :** insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. ¹Akathisie: akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatiences. ²Parkinsonisme: akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. ³Dystonie: blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. ⁴Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux: trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabelle anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. ⁵Dyskinésie: choréoathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque

REMBOURSÉ À 80%



REAGILA®

CARIPRAZINE

REAGILA® offre pour les patients adultes souffrant de schizophrénie⁶:

- Une efficacité prouvée pour le traitement des symptômes positifs et négatifs.¹⁻⁴
- Une amélioration cliniquement significative du fonctionnement comparé à la rispéridone.⁵
- Un bon profil de sécurité⁶



21 gélules : disponible en 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

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

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 Gallilée 5/03, 1210 BRUXELLES. Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be. Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Reagila 1,5mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/003. Reagila 3mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/013. Reagila 4,5mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/021. Reagila 6mg (28 gélules) : EU/1/17/1209/029. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2022.

Références : 1. Kane JM et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73 2. Earley W et al. Schizophr Res. 2018 Feb;204:282-288 3. Durgam S et al. Schizophr Res. 2014;152:450-457 4. Durgam S et al. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582 5. Nemeth G et al. Lancet 2017; 389:1103-13 6. RCP Reagila®, dernière version

E.R. : Recordati SRL - Av. du Bourgemestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette - 2022/068/RecBE -



FA et NOAC

Etudes cliniques vs études en vie réelle: vrai ou faux débat?

Une décision thérapeutique est-elle guidée par les résultats des études cliniques randomisées ou par ceux des études en vie réelle? Un débat animé par les Prs Paulus Kirchhof (Hambourg) et Giuseppe Boriani (Modena) à l'issue pas très incertaine...

Un plaidoyer pour les RCT

Pour le Pr Kirchhof, «la randomisation est incontournable pour démontrer un objectif de réduction de la mortalité avec un traitement A comparé à un traitement B. C'est de cette façon qu'a été démontrée la non-infériorité des NOAC sur les AVK chez des patients avec une FA. Ces données et d'autres ont mené à une approche holistique de la FA, l'approche A-B-C, A pour Anti-coagulation en prévention d'un AVC, B pour un meilleur contrôle des symptômes et C pour la prise en charge des co-morbidités et des facteurs de risques cardiovasculaires».

Qu'apportent les RCT? «Des études comme RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 ont conduit à un dogme clinique et rendu les décisions thérapeutiques «Evidence-based». Les RCT ont nourri les recommandations

internationales, ESC et autres».

Mais certains experts ont dénoncé la sélection rigide des patients, jeunes, sans co-morbidités ni médication, en bon état général au point de ne plus être représentative de la population générale et amenant à se méfier d'une extrapolation directe des données des RCT en pratique quotidienne.

Un plaidoyer pour les RWD

Face à ces critiques, le Pr Boriani admet «que les RWD peuvent paraître en première lecture plus flous parce qu'ils incluent une population hétérogène par l'âge ou les co-morbidités, avec des variables non ou peu contrôlées, de possibles interférences médicamenteuses et une qualité des données non optimale».

Néanmoins les registres apportent de précieux renseignements comme le re-

gistre Garfield qui a décrit l'incidence des saignements sous NOAC vs AVK, les facteurs prédictifs de saignements mais aussi l'impact sur la mortalité. Le registre EORP-AF General Long-Term (11.096 patients) a fourni des données démographiques et cliniques sur les types de FA, les taux d'hospitalisations, l'usage des NOAC (34,8%) et des AVK (50,2%).

RCT et RWD sont complémentaires

Pour les deux orateurs, les RCT et les RWD sont complémentaires. Les RCT construisent les bases de l'*Evidence-Based Medicine* et nourrissent les recommandations des sociétés savantes. Les RWD s'intéressent à la réalité de terrain, le respect des doses, la compliance, les effets secondaires et ce chez tous les patients, jeunes ou âgés, en bon état général ou fragiles, quels que soient les scores CHA2DS2-VASc ou HAS-BLED, quels que soient les antécédents du patient. Les RWD peuvent aussi susciter de nouveaux essais cliniques et en finale influencent les recommandations autant que les RCT. *La science nous dit ce que nous pouvons faire, les recommandations ce que nous devrions faire et les registres ce que nous faisons actuellement* (Kappenberger L, 2005). ■

Le futur du pacing

Une décision thérapeutique est-elle guidée par les résultats des études cliniques randomisées ou par ceux des études en vie réelle? Un débat animé par les Prs Paulus Kirchhof (Hambourg) et Giuseppe Boriani (Modena) à l'issue pas très incertaine...

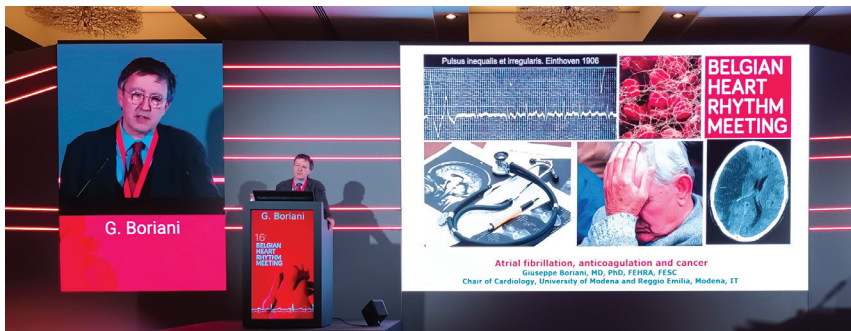
Le pacing sans sonde offre une stimulation à certains patients dans des situations spécifiques. Le stimulateur Micra a un taux de succès d'implantation élevé (99,2%) et globalement près de 50% de complications en moins par rapport au pacing traditionnel. Les résultats des études cli-

niques sont convaincants quoique préliminaires. Le bémol est qu'à ce stade, il s'agit d'un pacing uniquement ventriculaire sans le synchronisme auriculaire-ventriculaire qu'on obtient avec des pacemakers double chambre implantés dans 85% des cas. Il faudra attendre les résultats

des dispositifs double chambre évalués notamment dans l'étude AVEIR.

La sonde de conduction est aujourd'hui positionnée au niveau de l'apex du ventricule droit. Mais on s'est rapidement rendu compte que cette stimulation apicale ventriculaire droite pouvait provoquer une dyssynchronie à risque de complications sous la forme d'arythmies et cardiomyopathies (5-20%) avec une mortalité accrue.

Plusieurs alternatives ont été proposées dont celle de la branche gauche du faisceau de His (LBBAP pour *Left*



Le lien entre cancer et fibrillation auriculaire: un hasard statistique ou une vraie énigme?

La question mérite d'être posée quand on regarde les données épidémiologiques. Mais il faut toujours se garder de tirer des conclusions trop hâtives en voyant des liens de causalité là où il n'y en a pas. Pour preuve, cet article paru un jour dans le NEJM, décrivant le lien entre la consommation de chocolat, les fonctions cognitives et être lauréat d'un prix Nobel...

Environ 20% des patients avec une fibrillation auriculaire (FA) ont un diagnostic concomitant de cancer. Inversement, les patients atteints d'un cancer ont un risque plus élevé de survenue de FA que les autres patients. Dans une étude incluant 5.130 patients avec une FA nouvellement diagnostiquée, 330 patients ont déve-

loppé un cancer (SIR = 1,41). Les plus fréquents sont le cancer bronchique, le cancer du colon, le cancer du sein et l'hépatocarcinome. Une FA peut aussi être un marqueur d'un cancer occulte. Chez des patients avec une FA nouvellement diagnostiquée, le risque absolu d'un cancer dans les 3 mois est de 2,5% avec un SIR (Standardized Inci-

bundle branch area pacing) qui implique de stimuler le système de conduction du cœur plus distalement, ce qui permet une activation rapide et homogène du ventricule gauche et évite l'apparition d'une dyssynchronie ventriculaire lors de la stimulation.

De la sorte, on obtient une contraction physiologique des ventricules grâce à la séquence d'activation du myocarde via le réseau his-purkinje. Cette technique connaît une belle évolution avec une sonde stable, des seuils de stimulation faibles et de bons introducteurs.

Est-ce une alternative à la resynchronisation?

C'est une alternative mais pour l'heure, il faut attendre les résultats des essais cliniques randomisés, évaluer l'effet d'une activation retardée du ventricule droit, les risques associés à la procédure de positionnement septal profond, etc.

L'indication reste limitée, en cas d'échec de l'implantation d'un système de CRT (IIA) et après une stimulation classique du ventricule droit (IIB). ■

dence Ratio) de 7,02 pour les cancers métastatiques et 3,53 pour les cancers localisés.

Les saignements: un facteur prédictif de cancer?

Dans cette étude sur près de 30.000 patients avec une coronaropathie ou une maladie artérielle périphérique, 1084 (4%) ont été diagnostiqués avec un cancer.

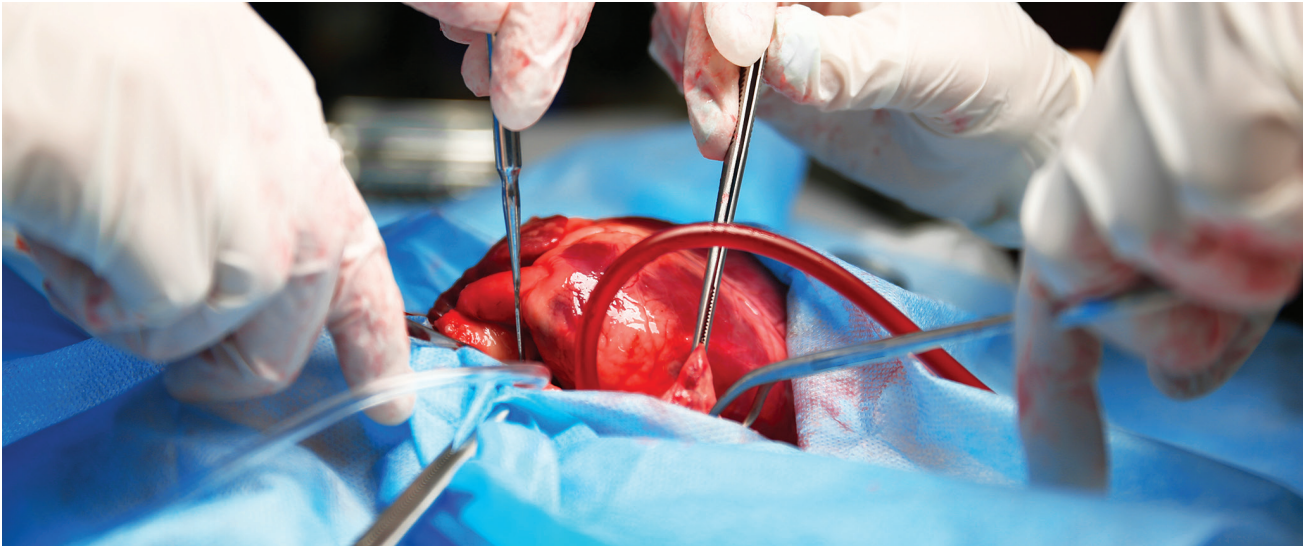
Plus interpellant, 9,9% des patients qui ont présenté des épisodes de saignements sous anticoagulants ont eu un diagnostic ultérieur de cancer. Un quart des nouveaux cas ont été diagnostiqués chez des patients avec des antécédents de saignements.

Un cancer modifie-t-il la prise en charge de la FA?

La FA doit être traitée selon les recommandations ESC et l'approche ABC. Les traitements de contrôle du rythme peuvent modifier l'efficacité des traitements anticancéreux. Dans l'étude ARISTOTLE (18.183 patients), les patients avec un cancer actif sont plus à risque d'arrêter un NOAC que ceux sans cancer. Les NOAC sont décrits comme efficaces et sûrs mais les données sur les patients avec FA et pathologies malignes en vie réelle sont limitées. Il n'existe pas à ce jour de certitudes quant à une éventuelle iatrogénicité des anticoagulants chez les patients avec un cancer et une FA.

Que disent les recommandations?

Les recommandations ESC 2022 prônent l'anticoagulation de longue durée chez les patients avec un cancer traité et une FA (CHA2DS2VASc ≥ 2 pour les hommes ou ≥ 3 pour les femmes) en prévention d'AVC ou d'embolie systémique (classe I/C). Les NOAC sont préférés aux HBPM et aux AVK chez les patients qui n'ont pas un risque de saignement élevé, qui n'ont pas d'interactions médicamenteuses ou d'insuffisance rénale sévère. ■



Ablation de FA au-delà de l'isolement des veines pulmonaires

La question est posée suite à la publication d'études montrant que dans la FA persistante, il existe des fronts d'onde et un remodelage structural menant à des hétérogénéités géographiques de la conduction.

Dans la fibrillation auriculaire (FA) persistante, l'isolement des veines pulmonaires ne suffit pas toujours alors que c'est la pierre angulaire du traitement de la FA paroxystique.

Les substrats et déclencheurs extra-veineux sont considérés comme plus prédominants dans la FA persistante que dans la FA paroxystique qui dépend du trigger que sont les extrasystoles atriales veineuses pulmonaires.

D'où l'idée d'évaluer la réalisation de lignes d'ablations additionnelles en plus de l'isolement des veines pulmonaires (ligne du toit, ligne mitrale, isthme cavotricuspidé), notamment pour prévenir les flutters atypiques post-ablation ou une box englobant

les veines pulmonaires et la paroi postérieure de l'oreillette gauche.

Mais des études récentes ont montré qu'il existe aussi une hétérogénéité au niveau de l'épaisseur de cette paroi auriculaire avec des phénomènes de micro et macro ré-entrées entre les différentes couches (épicarde, endocarde) qui rendent les mécanismes plus complexes et a fortiori les traitements.

Que peut une approche hybride?

Dans la FA persistante, une technique hybride peut être proposée, associant un geste percutané à un geste chirurgical. Elle a les avantages de l'approche

épicardique (création d'une «box» autour des quatre veines pulmonaires) et ceux de l'approche endocavitaire (accès à des zones inaccessibles à la chirurgie mini-invasive) pour réaliser une ablation complète et la moins invasive possible.

L'ablation hybride permet aussi l'exclusion de l'auricule gauche afin de prévenir les embolies cérébrales. Les inconvénients sont une morbidité plus élevée qu'avec une procédure endocavitaire et une hospitalisation de plus longue durée.

Dans l'étude HARTCAP-AF, 83% des patients avec procédure hybride sont sans arythmies à 12 mois vs 45% avec ablation ($p = 0,02$) sans augmentation des effets secondaires. Toute la question est de savoir quels sont les patients qui peuvent le plus bénéficier de cette procédure hybride.

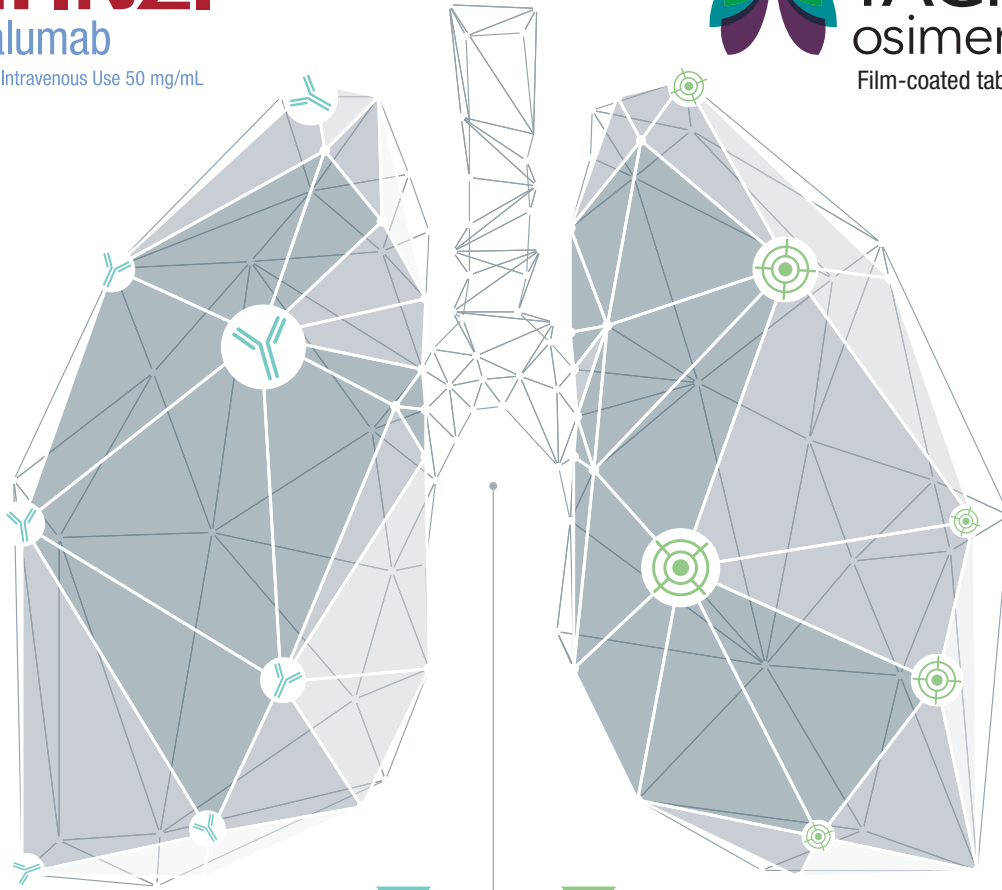
A ce stade, ce n'est pas une approche de première intention mais une alternative en cas d'impossibilité d'abord percutané. Ce n'est pas non plus une technique de rattrapage au cas où l'approche percutanée ne donne pas de bons résultats. ■

«Dans la fibrillation auriculaire persistante, l'isolement des veines pulmonaires ne suffit pas toujours alors que c'est la pierre angulaire du traitement de la FA paroxystique.»

AstraZeneca TRANSFORMING LUNG CANCER CARE

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

 **TAGRISSO®**
osimertinib
Film-coated tablets 40mg & 80mg



EXTENSIVE STAGE SCLC
CASPIAN trial¹

UNRESECTABLE ST.III NSCLC
PACIFIC trial²

RESECTABLE EGFRm NSCLC
ADAURA trial³

ADVANCED EGFRm NSCLC
FLAURA trial⁴



AstraZeneca 

1. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN Investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939; 2. Spigel DR, Fajana M, Gray EJ, et al. 5-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *J Clin Oncol*. 2022; 40(12):1301-1311; 3. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2027071; 4. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.

EGFRm: Epidermal growth factor receptor mutation. NSCLC: non-small cell lung cancer. SCLC: small cell lung cancer.

▼ 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.



Entre stimulation sans sonde et stimulation du système de conduction, mon cœur balance...

Un 16^{ème} congrès apportant son lot de nouvelles théories et de nouvelles pratiques cliniques défendues le plus souvent par des orateurs enthousiastes emportés par leurs convictions. Que faut-il en penser? L'avis du Dr Laurent Groben, rythmologue au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL).

Dr E. Grotent - Photo: Paul Foguegne

La stimulation sans sonde est destinée à des indications de stimulations classiques (essentiellement des patients en fibrillation atriale (FA) lente symptomatique, des patients en FA permanente avec bloc auriculoventriculaire complet, des patients âgés présentant un bloc auriculoventriculaire complet paroxystique ou permanent...).

Les systèmes actuellement disponibles à l'implantation se réduisent à une stimulation ventriculaire uniquement. Les stimulateurs cardiaques permettant un suivi atrial sont également disponibles et permettant un fonction-

nement en mode VDD. L'intérêt est d'éviter les complications classiques d'un stimulateur cardiaque traditionnel (hématomes locaux, surinfection locale, complications vasculaires pour aborder les cavités cardiaques par la veine sous-clavière...).

Ce type d'appareil est implanté depuis plusieurs années au Luxembourg à l'INCCI avec une excellente expertise. Nous réservons actuellement l'implantation à des patients âgés (> 75 ans). Des restrictions d'implantation (patients n'ayant pas d'abord vasculaire classique, ayant eu des complications

infectieuses avec un système de stimulation classique ou présentant un haut risque infectieux comme les patients dialysés chroniques) existent dans certains pays mais pas au Luxembourg. Il faut cependant tenir compte du coût de ces appareils en se disant qu'ils vont probablement diminuer avec la démocratisation de cette technologie et l'arrivée de modèles concurrents.

La stimulation du système de conduction est très séduisante sur les plans théorique et pratique. Plusieurs études publiées en 2022 sont encourageantes dont notamment l'étude *Rescue LBB Area Pacing for Coronary Sinus Lead Failure of Non-Response to BIV-CRT*¹ qui montre une réduction significative de la durée des QRS (un critère classique de bonne réponse lors d'une implantation d'un système de stimulation biventriculaire classique) post-implantation et une amélioration significative de la fonction ventriculaire gauche chez 200 patients ayant bénéficié d'une stimulation de branche gauche après échec d'une stimulation biventriculaire classique (soit liée à une complication au niveau de la sonde de stimulation ventriculaire gauche implantée par le sinus coronaire ou chez les patients non répondeurs à la stimulation biventriculaire classique). Elle comporte des limitations propres (efficacité potentiellement réduite chez les patients présentant des atteintes distales du système de conduction et notamment de la branche gauche) et des complications spécifiques (élévation de seuil pour la stimulation hissienne, perte de capture, déplacement de sonde en position hissienne, risque de perforation septale en cas de stimulation de branche gauche, possibilité de retrait de sonde de stimulation au niveau de la branche gauche incertaine et potentiellement difficile en cas d'indication d'extraction de système de stimulateur cardiaque...).

Pour l'instant, les dernières recommandations ne permettent pas encore d'élargir ces résultats préliminaires aux

indications classiques de stimulation biventriculaire. Des études randomisées à plus grande échelle sont nécessaires pour pouvoir affirmer que la stimulation du système de conduction va remplacer la stimulation biventriculaire classique.

Est-on à l'aise dans l'emploi des AOD en prévention d'AVC?

La réponse à cette question est à la fois oui et non. Les études randomisées réalisées avec les anticoagulants oraux directs (AOD) ont conduit aux indications de traitement chez les patients porteurs de FA non valvulaire, lesquelles n'ont pas changé les recommandations les plus récentes.

La prise de décision est simple et l'initiation du traitement peut être envisagée chez les patients présentant une FA avec un score de risque CHA2DS2 Vasc de 1 (classe IIa), avec un niveau de recommandation² plus élevé pour les patients ayant un score de risque CHA2DS2 Vasc à 2 pour les hommes et 3 pour les femmes (classe I).

L'initiation du traitement est aisée mais les recommandations insistent bien sur l'importance de l'évaluation du risque hémorragique avant de traiter. Même si les contraintes de prescription et de surveillance sont beaucoup moins importantes qu'avec les AVK, le patient doit être suivi de manière régulière et des recommandations pour le type et la périodicité du suivi ont également été récemment émises³.

Ces recommandations insistent également sur les très nombreuses interactions médicamenteuses qu'on peut observer avec les AOD. Cela s'est notamment vérifié avec les traitements antiviraux proposés pour un Covid-19 chez certains patients sous AOD. Une réduction de dose voire une interruption temporaire doit parfois être envisagée. D'autre part, il ne faut pas céder à la tentation de prescrire les

faibles doses de AOD à une population trop large (par exemple, l'âge seul n'est pas un critère suffisant de réduction de dose). Certains patients risquent d'être sous-traités et de ne pas recevoir la dose correcte en terme de prévention d'AVC.

Que penser de la stratification du risque (clinique et génétique)?

Les recommandations sur les arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite sont récentes, complètes et comportent de nombreux changements par rapport aux versions antérieures. Si les recommandations pour la stratification de risque et les indications d'implantation en prévention primaire ou secondaire de défibrillateur n'ont pas fondamentalement changé pour la cardiopathie ischémique, la génétique et l'imagerie cardiaque s'invitent maintenant dans la prise de décision en prévention primaire et secondaire d'implantation d'un défibrillateur. Ainsi par exemple dans la cardiopathie non ischémique dilatée, les données génétiques rentrent en considération quand il s'agit de décider d'implanter un défibrillateur.

Si la génétique permet d'identifier une étiologie de cardiopathie dilatée à haut risque (comme par exemple dans les laminopathies), l'implantation d'un défibrillateur doit être discutée en prévention primaire. L'étude génétique sera surtout indiquée en cas d'antécédents familiaux de cardiopathie dilatée, de notion de mort subite chez des membres jeunes de la famille, en cas d'autres antécédents cardiovasculaires comme par exemple des antécédents de bloc auriculo-ventriculaire chez des membres de la famille qui ont moins de 50 ans.

L'importance de la génétique est également discutée dans de très nombreuses autres cardiopathies:

- **Dysplasie arythmogène du ventricule droit:** l'étude génétique est

indiquée car l'identification d'une mutation pathogène fait partie des critères diagnostiques majeurs de la pathologie. L'utilisation d'un calculateur de risque paraît également intéressante pour la prise de décision.

- **Cardiopathie hypertrophique:** la génétique n'intervient pas dans la prise de décision d'un défibrillateur en prévention primaire. Par contre, l'utilisation d'un calculateur de risque semble intéressante pour la prise de décision et les résultats de l'IRM cardiaque interviennent également dans la prise en charge (identification de zones de fibrose/anévrysme ventriculaire).
- **Syndrome du QT long:** l'identification d'une mutation pathogène est un critère diagnostique fort pour le diagnostic du syndrome du QT long congénital même en l'absence d'allongement de l'intervalle QT. L'identification de certaines formes de mutations conduit à des thérapies spécifiques (p.ex. utilisation d'un traitement par mexilétine chez les patients porteurs d'un syndrome LQT3 avec allongement de l'intervalle du QT).

Que nous réserve 2023?

Pour 2023, on attend avec impatience la publication de l'ESC sur les nouvelles recommandations sur la prise en charge de la fibrillation atriale ainsi que les résultats d'études évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une source d'énergie récente et prometteuse dans l'ablation de FA, l'électroporation (*pulsed field ablation*) avec notamment la publication des résultats de l'étude MANIFEST-PP ou d'autres dans ce domaine. ■

Références:

1. Vijayarajan P, et al. Heart Rhythm 2022;Apr 27:S1547-5271(22)01948-8.
2. European Heart Journal (2020) 42, 373498 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Europace (2021) 23, 1612–1676 POSITION PAPER doi:10.1093/europace/euab065

Les allergies, un allié contre le cancer?

Une nouvelle étude préclinique sur des souris montre que les inflammations allergiques peuvent aider à ralentir la progression des tumeurs au cerveau.

Une étude codirigée par le groupe Neuro-immunologie, le groupe Allergie et immunologie clinique et le laboratoire NORLUX de neuro-oncologie au *Luxembourg Institute of Health* a montré que les réactions immunitaires allergiques ralentissent la croissance des tumeurs au cerveau chez les souris, confirmant ainsi des liens épidémiologiques établis chez les patients humains.

Publiée dans le *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, cette étude décrit comment les inflammations allergiques peuvent reprogrammer les cellules du cerveau afin de mieux combattre les tumeurs.

Nouvelles approches nécessaires

Le glioblastome (GBM) est un type de cancer très agressif qui attaque le cerveau. Malgré les nombreux traitements contre le cancer qui existent (intervention chirurgicale, radiation, chimiothérapie...), ce type de tumeurs persistantes demeure incurable.

En outre, certains GBM semblent capables d'échapper à notre système immunitaire.

Alors que l'immunothérapie agit contre les mélanomes et certains types de cancer du poumon, les GBM y résistent toujours malgré les efforts de

la communauté scientifique jusqu'à ce jour. Il est donc nécessaire de trouver de nouvelles approches et d'exploiter la capacité naturelle du système immunitaire à combattre ces tumeurs afin de bien traiter les patients souffrant de GBM.

Nouveau domaine de recherche

Les études épidémiologiques portant sur les patients souffrant du cancer du cerveau représentent une voie prometteuse, car nombre d'entre elles ont établi une corrélation négative entre les allergies et les GBM.

De plus, un nombre grandissant de données probantes montrent que les inflammations allergiques renforcent l'immunité face au cancer.

Cela a même inspiré la création d'un nouveau domaine de recherche, nommé "Allergo-oncologie". Cependant, les mécanismes sous-jacents à ces réactions allergiques immuno-protectrices n'ont pas encore été totalement explorés.

«Alors que l'immunothérapie agit contre les mélanomes et certains types de cancer du poumon, les glioblastomes y résistent toujours malgré les efforts de la communauté scientifique jusqu'à ce jour.»

Par conséquent, les départements de recherche sur le cancer et celui sur l'infection et l'immunité du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) ont lancé un projet dans le but de combler ce manque de connaissance.

La combinaison de leurs compétences respectives a permis à l'équipe dirigée par le Docteur Aurélie Poli du groupe Neuro-immunologie d'établir un modèle murin dans lequel des tumeurs sont implantées dans des souris préalablement rendues allergiques.

Ce modèle reflète la situation chez l'humain et confirme les observations relevées par les études susmentionnées.

«Notre travail fournit un modèle pré-clinique qui confirme les observations faites chez l'homme selon lesquelles les allergies confèrent une protection contre la progression des GBM, ainsi que des preuves que l'inflammation allergique renforce l'immunité anti-tumorale dans le cerveau et limite la suppression immunitaire induite par les GBM», explique le Docteur Poli, auteure principale de l'étude.

Signature génétique

Ce modèle murin du LIH démontre que les allergies entraînent la reprogrammation des cellules immunitaires du cerveau, plus connues sous le nom de microglies: ces dernières rentrent dans un état d'inflammation plus agressif, combattant ainsi les cellules de GBM implantées et leur croissance.

Une analyse plus approfondie du profil génétique de ces cellules a également permis d'identifier une signature génétique liée à l'allergie qui a été associée à un meilleur pronostic chez les patients atteints de GBM. Par ailleurs, les souris allergiques présentaient également une augmentation du nombre de cellules T (les soldats de première ligne du système immunitaire) infiltrant la tumeur.

A l'inverse, les souris qui n'ont pas été soumises à des allergies n'ont bénéficié d'aucune de ces protections et leur survie aux tumeurs cérébrales implantées a été nettement réduite.

«Cette étude met en évidence la relation cruciale entre les allergies et les tumeurs cérébrales et constitue

la base pour d'autres études sur l'immunité protectrice contre les GBM», déclare le professeur Markus Ollert, l'un des principaux co-auteurs de l'étude.

«Nos résultats de recherche contribueront à ouvrir la voie à l'avancement de nouvelles thérapies ciblant les microglies et leur capacité à mobiliser le système immunitaire contre les GBM» a ajouté le Docteur Simone Niclou, deuxième co-auteure principale de l'étude. ■

Cette étude a été publiée le 09.10.2022 dans "Allergy", the European Journal of Allergy and Clinical Immunology. L'article complet peut se trouver sous le titre "Allergic airway inflammation delays glioblastoma progression and reinvigorates systemic and local immunity in mice" [10.1111/all.15545]. Une vidéo YouTube du Docteur Poli expliquant l'article est également disponible sur la chaîne de la revue scientifique.



Contact scientifique:

Aurélie Poli

Scientifique du groupe Neuro-immunologie

Département de Recherche sur le cancer

Luxembourg Institute of Health

Mail: aurelie.poli@lih.lu

«Ce modèle murin du LIH démontre que les allergies entraînent la reprogrammation des cellules immunitaires du cerveau, plus connues sous le nom de microglies.»

Optimisez votre présence en ligne

Montrez l'étendue de votre expertise en santé grâce à DSB Communication. Avec une connaissance approfondie du monde médical, un savoir-faire en communication et les dernières technologies, notre équipe dévouée comprend parfaitement les enjeux et les contraintes des professionnels de la santé en garantissant une présence en ligne professionnelle pour votre cabinet, pharmacie ou association. Profitez d'une offre sur mesure pour un site web performant et moderne, sans mauvaises surprises ni surcoûts cachés, avec la maintenance incluse.

Transformez votre présence en ligne aujourd'hui en nous contactant à **webdev@dsb.lu**



Amalgame dentaire: rappel des exigences environnementales



La SuperDrecksKëscht® veut donner la possibilité d'éliminer l'amalgame dans le respect de l'environnement et en conformité avec la loi. Ce concept de collecte et d'élimination a été mis au point en coopération avec le Cercle des Médecins-Dentistes du Grand-Duché de Luxembourg.

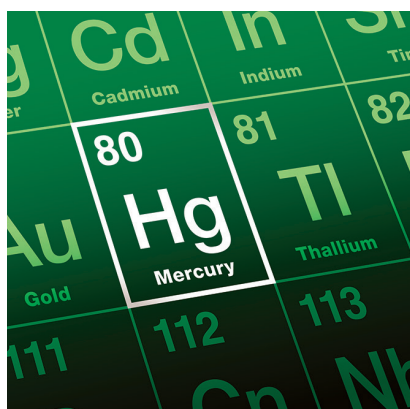
Les déchets d'amalgames dentaires, connus sous l'appellation commune de «plombages», ne contiennent pas de plomb! Ils sont composés en moyenne de 50% de mercure et 50% d'un alliage d'argent, cuivre, étain et zinc. Ce sont donc des déchets mercuriels.

Les déchets d'amalgame dentaires proviennent de l'activité des cabinets dentaires. On distingue:

- les déchets d'amalgame secs issus de la préparation des plombages,
- les déchets d'amalgame humides (ou boues d'amalgame), issus des séparateurs associés au crachoir et à l'aspiration.

Si le mercure est libéré dans l'environnement, il constitue un polluant qui peut s'accumuler dans la chaîne alimentaire et risque ainsi de se retrouver dans l'organisme humain.

L'exposition au mercure à une certaine dose (p.ex. au-delà d'une concentration sanguine de 100µg/litre) constitue un risque pour la santé humaine. La majorité des émissions de mercure



proviennent de l'industrie, cependant on estime qu'environ un cinquième à un quart de la pollution en mercure de l'environnement est due à l'amalgame dentaire. En effet, le mercure contenu dans l'amalgame est relâché dans l'environnement notamment par les eaux usées (p.ex. en provenance des cabinets dentaires).

Légalement chaque dentiste est responsable des déchets d'amalgame dentaires qui passent par son cabinet jusqu'au traitement final. Le dentiste doit pouvoir justifier qu'il confie ces déchets à un collecteur agréé.

La SuperDrecksKëscht® vous propose en plus des conseils sur la prévention, le tri et le stockage écologiques de tous les déchets générés dans le cabinet dentaire. Le/La conseiller/consillère de la SDK collabore avec le cabinet pour trouver la solution la plus abordable et la plus pratique que cette solution soit légale et respectueuse de l'environnement.

Les établissements du secteur de la santé comme toutes les entreprises, qui mettent en pratique le concept détaillé de gestion et prévention des déchets se voient attribuer le label de qualité SDK fir Betriber et sont ainsi «Label priméiert».

Le respect des critères est contrôlé une fois par an dans les entreprises et les institutions. Les candidats qui détiennent le label de qualité depuis cinq ans sans interruption sont récompensés par un diplôme.

Le label SDK® fir Betriber est certifié selon la norme internationale ISO 14024:2018. ■



Information/contact sur:
sdk.lu / email: info@sdk.lu

«Légalement chaque dentiste est responsable des déchets d'amalgame dentaires qui passent par son cabinet jusqu'au traitement final.»



Concert open air

Muse: Will of the people World Tour

Largement reconnu comme l'un des meilleurs groupes live au monde, *Muse* a toujours su produire des shows exaltants et hors du commun et le *Will of the people World Tour* ne fera pas exception en parcourant tous les plus grands stades d'Europe.

Référence du paysage mondial du rock, le groupe britannique *Muse* n'en finit pas de fasciner.

Il manie à la perfection une douce ou invasive mélancolie et offre le plus souvent des titres assez sombres. Le style musical de *Muse* ne cesse d'évoluer avec des touches d'électro et de métal.

En général le groupe offre un enchaînement de chansons sans temps mort et met le feu... pour le plus grand plaisir des fans en général déchaînés.

La débauche de moyens employés, couplée à des visuels saisissants, en met plein les yeux: lumières et mise en scènes sont hyper travaillées, on en a pour son argent, c'est certain.

Un concert de Muse est synonyme de spectacle délirant comme seuls savent en proposer des artistes comme U2, AC/DC, les Stones, Jean-Michel Jarre ou Roger Waters.

Jeudi 6 juillet 2023 à 20h
à l'Open Air Zénith de Nancy -
www.label-in.fr

Humour

Jérôme Niel

Ce mec est fou. Oui... et on adore sa folie! Avec le bon douzième degré nécessaire bien entendu. L'humoriste 2.0 a déjà su séduire des millions d'internautes avec ses tutos de l'absurde sur sa chaîne *YouTube*, ou encore lors de ses nombreuses apparitions sur *Canal+*.



Désormais, il se produit sur les planches avec son spectacle «Jérôme Niel»: un savant mélange entre *Albert Dupontel*, *Jim Carrey*, *The Rock* et *Marguerite Yourcenar* (légion d'honneur en 86)...

Âmes sensibles, s'abstenir car Niel n'y va jamais avec le dos de la cuillère...

Le vendredi 3 mars 2023 à
CHAPITO du Casino2000 -
A partir de 34€ - Ouverture des
portes à 19h30 - Spectacle à 20h30
www.casino.lu



©Studio Rémi Villaggi | Mudam Luxembourg

Exposition

Face-à-Face

L'exposition *Face-à-Face* propose un dialogue inédit entre deux collections. Elle établit des résonances entre les œuvres créées par des figures majeures des avant-gardes modernes en Allemagne et en France et celles d'artistes contemporains, originaires de diverses parties du monde. Les questions de métamorphose, de transformation de la matière, de phénomène optique ou encore de perception de l'espace articulent la présentation de la Galerie Est. Elles sont le reflet de la diversité des expérimentations formelles et traduisent aussi la volonté des artistes d'interroger les structures sociales et politiques des sociétés.

Projet transfrontalier inédit, *Face-à-Face* investit simultanément le Mudam à Luxembourg et la Moderne Galerie – Saarländermuseum à Sarrebruck. En contrepoint du dialogue entre les œuvres d'art moderne et d'art contemporain issues des deux collections qui prendra place au Luxembourg, un riche ensemble choisi dans la collection du Mudam sera exposé en Allemagne.

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

FÉVRIER 2023

**Mercredi 22 février
FORUM DCSH**

Thème: Conférence luxembourgeoise sur la documentation et classification des séjours hospitaliers
Info: www.chl.lu / www.dsch.lu

**Mardi 28 février de 10h à 17h
JOURNÉE INTERNATIONALE
DES MALADIES RARES**

Lieu: CHL - Amphithéâtre, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.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

**Mercredi 8 mars de 17h30 à 18h30
INJURY RISK IN LEISURE-TIME RUNNERS:
DOES THE SHOE REALLY MATTER? - HYBRIDE**

Orateur: Laurent Malisoux, PhD - Luxembourg Institute of Health, LU
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg
Info: www.chl.lu / www.liroms.lu

**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

**Samedi 25 et dimanche 26 mars
RELAIS POUR LA VIE 2023**

Lieu: Coque (Entrée 1 Arena), 2 Rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg
Info: www.sante.public.lu

**Mardi 28 mars de 17h à 18h
ATTEINTES DE MULTIPLES PAIRES CRÂNIENNES,
QUELLES ÉTIOLOGIES? - HYBRIDE**

Orateurs: Dr Manar Abomulay et Dr Mélodie Felix
Info: www.chl.lu

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

Thème: Sclérose en plaques, grossesse et allaitement
Orateur: Dr Myriam Cescutti
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu



AVRIL 2023

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

Info: www.alformec.lu



INVITATION

CHALLENGES AND OPPORTUNITIES IN THE MANAGEMENT OF hATTR AMYLOIDOSIS

March 2nd 7 - 9 pm
HOTEL MAMA SHELTER
2 rue du Fort Niedergruenwald, 1616 Luxembourg

PROGRAM

Les
présentations
se feront en
français

SPEAKERS: The lectures will be given in French

- Dr. Ph. Kerschen (Neurologist CHL-Luxembourg)
- Dr. S. Huijnen (Cardiologist Hopitaux RobertSchuman, Kirchberg hospital)
- Prof. V. Planté-Bordeneuve (Department of Neurology and Amyloid Network, University Hospital Henri Mondor, France)

6:45 pm WELCOME

7:00 pm Dr Ph. Kerschen

- Transthyretin amyloidosis: The neurologist's point of view

7:30 pm Dr S. Huijnen

- Transthyretin amyloidosis: The cardiologist's point of view

8:00 pm Prof V. Planté-Bordeneuve

- Management and Treatment landscape in hereditary Transthyretin Amyloidosis (ATTRv) patients: Present and Future

8:30 pm Questions & answers

8:45 pm Walking dinner

QUESTIONS ?

Don't hesitate to contact
Philippe Lambert PhrmConsult SARL
pharmaconsult.lu@gmail.com or +32475305442

Organized by



You are welcome
FOR free REGISTRATION on
<https://www.event4med.eu/>
inscription or with the
QR Code beside >>>



Challenges and opportunities in the management of hATTR amyloidosis
Hotel Mama Shelter March 2nd 7 - 9 pm, 2 rue du Fort Niedergruenwald, 1616 Luxembourg

Symposium supported by



INDISPONIBILITÉS DE MÉDICAMENTS

IL NE RESTE
PLUS QUE DU
/ LEOPARDAM ©



— ET DE
L'ABRAMSETINE
©

gou/nel

N°154 FÉVRIER 2023
Semper
LUXEMBOURG



Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Chargée de communication
Sandrine Stauner-Facques
sstauer@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
Dr E. Grotent

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

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

www.dsb.lu

dsb
communication

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

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

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



Journée Internationale des MALADIES RARES



DATE : 28 FÉVRIER 2023, DE 10H00 À 16H30
LIEU : AMPHITHÉÂTRE / SALLES R2 - CHL CENTRE

PARCOURS DE SOINS

AMPHITHÉÂTRE

› **MODÉRATEURS :** Francesca POLONI, Chef du service Coordination des Plans Nationaux, Direction de la Santé
Daniela COLLAS, Directrice des Soins, CHL

TOUT PUBLIC	10H00	Mot de bienvenue - Direction du CHL Vidéo message de soutien Introduction - ministère de la Santé	Dr M. Goergen, Directrice Médicale Mme P. Lenert, Ministre de la santé Mme F. Poloni
	10H15	Présentation filière Mucoviscidose	Mme C. Eisele (CHL)
	10H35	Présentation filière Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)	Dr G. Wirtz / Dr Ph. Kerschen & Dr M. Leches (CHL)
	10H55	Présentation filière uro-digestive pédiatrique	Dr C. Gomes / Dr O. Niel / Dr E. Pizon (CHL)
	11H15	Présentation Cellule Coordination Nationale	Mme G. Crohin (ALAN)
	11H35	Présentation Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en Génétique	Dr A. Sorlin (LNS) / Mme A. Bernassola (CHL)
	11H55	Témoignages et messages de patients	Mme Sh. Feider-Rohen (ALAN) / J. Glesener
	12H15	Questions et discussion	
12H30	COLLATION ET VISITE LIBRE / MEET THE EXPERT		

UP-TO-DATE

AMPHITHÉÂTRE

› **MODÉRATEURS :** Dr Jos EVEN, Président de la CNMR
Dr Alessia POCHESCI, Chef de la Cellule Enseignement et Recherche, CHL

PROFESSIONS DE SANTÉ	13H30	Présentation du Hub ERN (European Reference Networks)	Mme A. Bernassola (CHL)
	13H40	L'ERN ENDO en Endocrinologie Pédiatrique	Dr U. Schierloh / Dr M. Becker (CHL)
	14H00	Le Xeroderma Pigmentosum	Dr F. Bourlond (CHL)
	14H20	L'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) chez l'adulte	Dr G. Wirtz (CHL)
	14H40	L'Amyotrophie Spinale Infantile	Dr F. Pauly (CHL)
	15H00	La Dialyse péritonéale chez l'enfant	Dr O. Niel (CHL)
	15H20	Nouvelles approches en génétique	Dr A. Sorlin / Dr G. Jouret (LNS)
	15H40	Maladies Rares Hépatiques	Dr V. Prado (CHL)
	16H00	Prise en charge des patients (enfants et adultes)	Dr A.-M. Charatsi - Dr M. Sieren (CHL)
	16H20	Mot de clôture	Dr F. Pauly (CHL)

ATELIERS INTERACTIFS : questions autour de ...

SALLES R2

13:30 - 16:00 : un atelier toutes les 40 minutes

TOUT PUBLIC	R2A	Gastrostomie, Peristeen®, néovessie, dialyse péritonéale de l'enfant	Dr C. Gomes / Dr O. Niel (CHL)
	R2B	Les patients et la Ventilation	Mme F. Nzuangue / kiné (CHL)
	R2C	Les enjeux de la consultation de médecine génétique	Généticien LNS
	R2C	Créons ensemble les bonnes pratiques autour de l'annonce diagnostique	Psychologue ALAN





AXURA® 20 mg 1x par jour

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

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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

