

Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

LUXEMBOURG

INFECTIOLOGIE
la grand-messe
de la spécialité fête
son 30^e anniversaire

**Immobilisation
post-orthopédie:
HBPM, aspirine
ou AOD?**

Cas clinique:
Carence en Mg: une
«pandémie» méconnue?

Oncologie:
l'ASCO et les JFHOD
à l'honneur

FOCUS
Cancer de la prostate
métastatique hormonosensible

ACTU



**WAIT
INDICATOR
2022**

RECHERCHE
«Clinnova»: lancement d'une
nouvelle initiative européenne
de médecine de précision axée
sur l'intelligence artificielle

ÉVASION
Vibrante Varsovie

Galápagos





SPOT THE HIDDEN PREDATOR.

When it comes to retinal and choroidal vascular diseases, VEGF has always been the focus. But now we know that there is more than meets the eye.

Would you like to get informed about Ophthalmology at Roche BeLux?

<https://www.rochepro.be/ophthalmology-roche-belux>



THE
WINDOW
TO CHANGE

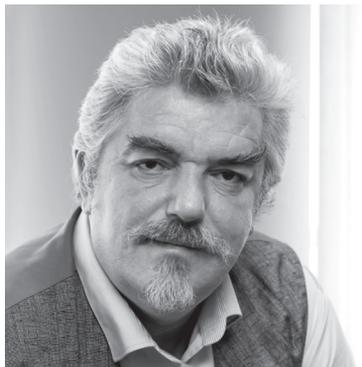
Murielle Lheureux
Patient Journey Partner

nv Roche sa
Neurosciences, Ophtalmology
rue Dante 75 Dantestraat
BE-1070 Brussels, Belgium

Mobile: +352 661511847
murielle.lheureux@roche.com
www.roche.be



Edito



Enfumages et signaux de fumées

Au Luxembourg, un quart des décès sont causés par une maladie cardiovasculaire avec 1.046 décès, soit 24,1% et un quart par un cancer avec 1.098 décès, soit 25,3% sur une totalité de 4.338 décès en 2021. Et, faut-il le rappeler, le tabagisme est la première cause de mortalité tant prématurée qu'évitable dans le monde, et constitue l'un des principaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ainsi que de différents types de cancer.

C'est ce que rappellent le ministère de la Santé et le ministère des Finances, dans le cadre de la stratégie nationale dans la lutte contre le tabagisme. Une stratégie d'autant plus importante que l'on observe une hausse du taux de fumeurs quotidiens et occasionnels, tous âges confondus, depuis 2018, selon l'enquête annuelle sur les habitudes tabagiques au Luxembourg commandée par la Fondation Cancer. Le pourcentage de fumeurs ou fumeuses au Luxembourg n'a ainsi jamais été aussi élevé depuis 2004. Plus préoccupant encore, la part des fumeurs chez les jeunes entre 18 et 24 ans a augmenté de 12% par rapport à 2020. Les mesures proposées par le ministère de la Santé et confirmées par le conseil de gouvernement ce 21 avril ont donc clairement du sens, surtout lorsqu'il s'agit de freiner ou éviter l'entrée des jeunes dans le tabagisme.

Classement international

Mais connaissez-vous le *Tobacco Control Scale* (TCS)? Ce rapport¹, dont la dernière édition date de fin 2022, classe les pays européens sur l'échelle des bons élèves dans la mise en œuvre des politiques de lutte antitabac, sur la base des politiques décrites par la Banque mondiale ainsi que des recommandations de la convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac.

...

Edito

...

Le TCS attribue un score maximum de 100, s'appuyant sur le prix (30 points), l'interdiction de fumer dans les lieux publics (22 points), les dépenses en campagnes d'information du public (10 points), l'interdiction totale de la publicité (13 points), les avertissements sanitaires de grande envergure (10 points), l'aide au sevrage thérapeutique (10 points), la lutte contre le commerce illicite (3 points) et l'ingérence de l'industrie du tabac (2 points). Enfin, les pays qui n'ont pas ratifié la convention-cadre de l'OMS sur la lutte antitabac perdent un point.

Peut mieux faire

Dans ce classement, basé sur la situation fin 2021 dans chaque pays, le Luxembourg pourrait ne pas être mal classé, mais il est grevé d'un lourd handicap en raison du prix du tabac, lui valant pour ce critère une cote de 9/30, au même niveau que la Slovénie et... la Russie. Bien loin donc des 27/30 de l'Irlande et de la Grande-Bretagne.

Mais deux autres pays proches détonnent: l'Allemagne et la Suisse, qui côtoient la Serbie et la Bosnie-Herzégovine parmi les cancrés. L'Allemagne est de loin le plus gros producteur de cigarettes en Europe. Quant à la Suisse, nous nous bornerons à citer ce commentaire digne des remarques acerbes que l'on pouvait autrefois lire dans certains bulletins scolaires: «*La Suisse semble plus intéressée par le bien-être de l'industrie du tabac que par la santé de ses citoyens.*»

Le tabac reste décidément une affaire de très gros sous.

Dr Eric Mertens

1. Joossens L, Olefir L, Feliu A, Fernandez E. The Tobacco Control Scale 2021 in Europe. Brussels: Smoke Free Partnership, Catalan Institute of Oncology; 2022.



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



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli.
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1 λ) produit par des cellules ovariales de hamster chinois (CH) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Contre-indications:** Psoriasis en plaques; Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique:** Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué. **Posologie:** Psoriasis en plaques: La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. **Contre-indications:** L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Rhumatisme psoriasique:** La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. **Contre-indications:** L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. **Populations particulières:** Personnes âgées (≥ 65 ans): Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale et hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination

Tremfya	BE			LUX
	PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	PP incl. 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	1.986,25 €	12,10 €	8,00 €	1.928,26 €
100 mg – 1 stylo prérempli				

traitement. **Diminution du nombre de neutrophiles:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par guselkumab. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, les gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). À la semaine 264, 5,8 % de tous les patients traités par guselkumab ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab jusqu'à la semaine 264. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le psoriasis. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de guselkumab et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de guselkumab et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab. Lors de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevées dans les groupes guselkumab que dans le groupe placebo: 5 patients (1,3 %) dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté le guselkumab en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, le guselkumab a été administré à 145 patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus et à 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le psoriasis. **Immuno-généricité:** L'immuno-généricité du guselkumab a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. Les analyses des études poolées de Phase II et de Phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 patients ont été inclus dans l'ensemble des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans les analyses poolées de Phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,7 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madsu. Site internet: www.notifierunefet-indesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, tél: (+33) 33 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr. **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et de Médica-**



Tremfya®
(guselkumab)

FOR A LIFE THAT'S NON-STOP

Le Tremfya est remboursé pour le traitement de PsO et PsA¹

SKIN CLEARANCE²

JOINT EFFICACY^{1,3}

PROVEN DURABILITY²

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.¹

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.¹

1. SmPC Tremfya.
2. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020.
3. Ferris et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-to-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study. J Dermatol Treatment. 2020; Mar, 31 (2): 152-159.

1. SmPC Tremfya. 2. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. 3. Ferris et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-to-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study. J Dermatol Treatment. 2020; Mar, 31 (2): 152-159.

Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique. A. Jusqu'à la semaine 24¹: A1: Placebo N: 370¹ - A2: guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373¹ - A3: guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371¹ - B: Jusqu'à 1 an²: B1: guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373² - B2: guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371². **ALAT: - 1 à $\leq 3 \times$ LSN A1: 30,0%; A2: 28,2%; A3: 35,0%; B1: 33,5%; B2: 41,2%; - 3 à $\leq 5 \times$ LSN A1: 1,4%; A2: 1,1%; A3: 2,7%; B: 1,6%; B2: 4,6%; - > 5 LSN A1: 0,0%; A2: 0,0%; A3: 1,1%; B1: 1,1%; B2: 1,1%. **ASAT:** - 1 à $\leq 3 \times$ LSN A1: 20,0%; A2: 18,9%; A3: 21,6%; B1: 17,6%; - 3 à $\leq 5 \times$ LSN A1: 0,5%; A2: 1,6%; A3: 1,6%; B1: 2,9%; B2: 3,9%; - > 5 LSN A1: 1,1%; A2: 0,5%; A3: 1,6%; B1: 0,5%; B2: 1,6%. **période contrôlée versus placebo.** ¹Les patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par guselkumab ne sont pas pris en compte. ² nombre de patients ayant fait l'objet d'un ou de plus d'une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période. Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminase étaient $\leq 3 \times$ LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du**

One-Press UN STYLO PRÉREMPLI SIMPLE D'UTILISATION POUR LES PATIENTS³

ments, 20, rue de Birbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, tél.: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.eur.eu. Link pour le formulaire: <https://quichetpublic.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1171/234/001 (1 seringue préremplie), EU/1171/234/002, 1 stylo prérempli, EU/1171/234/003, 2 stylos préremplis, EU/1171/234/004, 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 15/07/2022. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.***

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

FOR YOUR PATIENTS' WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

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



MAVENCLAD[®]
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.[†]



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

¹MAVENCLAD[®] 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 rechute 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. [†]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 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

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

Le tableau 2 montre la répartition du nombre total de comprimés par semaine de traitement au cours des différentes 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

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 infestations**: Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique**: Très fréquent

: Lymphopénie. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. **Affections du système immunitaire**: Fréquent : Réactions d'hypersensibilité*, telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème. **Affections hépatobiliaires**: Peu fréquent : Atteintes hépatiques* **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent : 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@dfps.be **Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy** Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibus 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 DÉCLARATION** Médicament sur prescription médicale. **DATÉ D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2022

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

Sommaire

8



ACTU

WAIT indicator 2022

16



FOCUS

Interview du Dr Stefan Rauh
Cancer de la prostate
métastatique hormonosensible

33



CAS CLINIQUE

Carence en Mg: une
«pandémie» méconnue?

44

SORTIES

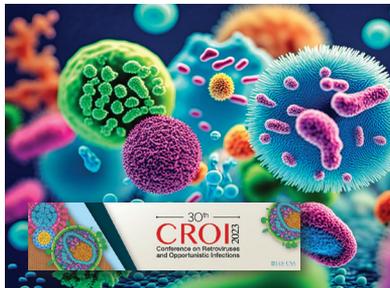
12



FLASH

- Mucoviscidose
- Confort menstruel
& équilibre hormonal

21



CONGRESS

Infectiologie: la grand-messe
de la spécialité fête son 30^e
anniversaire

38



URGENCES

Immobilisation post-orthopédie:
HBPM, aspirine ou AOD?

45

PUBLICATIONS

14



RECHERCHE

«Clinnova»: une nouvelle
initiative européenne axée
sur l'intelligence artificielle

28



CONGRESS

Oncologie: l'ASCO et les
JFHOD à l'honneur

42



EVASION

Vibrante Varsovie

46

AGENDA

WAIT indicator 2022: quelle accessibilité aux médicaments innovants pour les patients luxembourgeois?

Le 17 avril, IML (Innovative Medicines for Luxembourg), association de quelque 65 entreprises pharmaceutiques innovantes actives au Luxembourg, organisait après son assemblée générale une conférence-débat avec notamment l'intervention du Dr Chioti (Direction de la Santé) et de Sini Eskola (Director Regulatory Strategy, Team Leader at EFPIA - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). Nous aurons l'occasion d'y revenir dans un prochain numéro. Pour l'heure, nous nous concentrons sur le WAIT Indicator 2022, présenté par Sonia Franck, secrétaire générale d'IML. Avec des données chiffrées pour le Luxembourg.

Dr Eric Mertens



Rappelons ce qu'est le WAIT Indicator, pour **WAITING TO ACCESS INNOVATIVE THERAPIES**: une évaluation du temps nécessaire à l'inclusion d'un médicament ayant fait l'objet d'une approbation centralisée sur la liste de remboursement publique de chaque pays.

Le tout sur la base des données effectives pour 168 médicaments innovants, dans 37 pays européens, dont le Luxembourg.

Taux de disponibilité et délai

Les deux données sont évidemment indissociables et toutes les deux importantes pour les praticiens et les patients. Le **taux de disponibilité** mesure le nombre de médicaments disponibles pour les patients dans les pays européens au 5 janvier 2023.

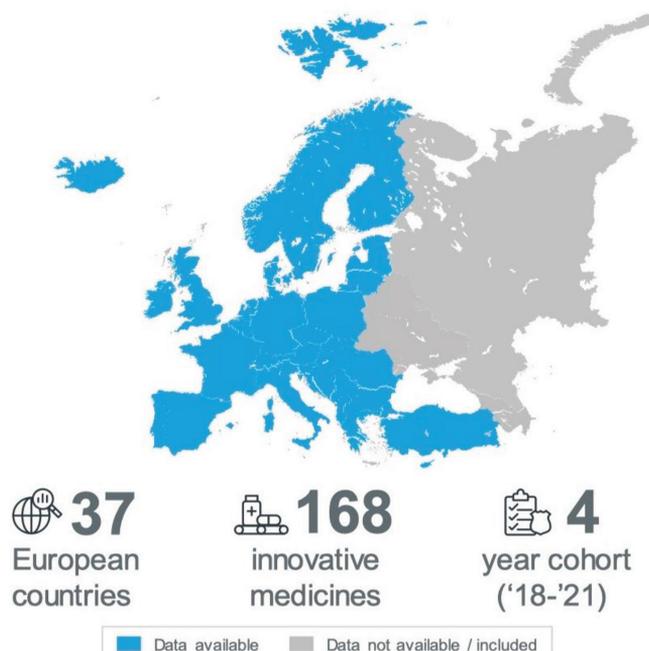
Pour la plupart des pays, il s'agit du moment où le produit accède à la liste de remboursement, y compris les produits dont la disponibilité est limitée. Le **délai de mise à disposition** mesure le nombre de jours entre l'autorisation de mise sur le marché et la date de mise à disposition des patients dans les différents pays européens (pour la plupart d'entre eux, il s'agit du moment où les produits

sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables).

La date d'autorisation de mise sur le marché est la date d'autorisation centrale de l'UE pour la plupart des pays, sauf pour les pays indiqués en italique où les dates d'autorisation locales ont été utilisées. Les données sont correctes jusqu'au 5 janvier 2023.

Ces délais d'accès aux marchés nationaux s'ajoutent au délai d'obtention d'une approbation européenne sous la procédure centralisée, qui est en moyenne de 426 jours en Europe, contre 315 jours en Grande-Bretagne, 313 jours au Japon, 306 jours au Canada, et 244 jours aux Etats-Unis.

PATIENTS W.A.I.T. INDICATOR WAITING TO ACCESS INNOVATIVE THERAPIES





PATIENTS W.A.I.T. INDICATOR WAITING TO ACCESS INNOVATIVE THERAPIES

RATE OF AVAILABILITY (2018-2021): Overview (All product)

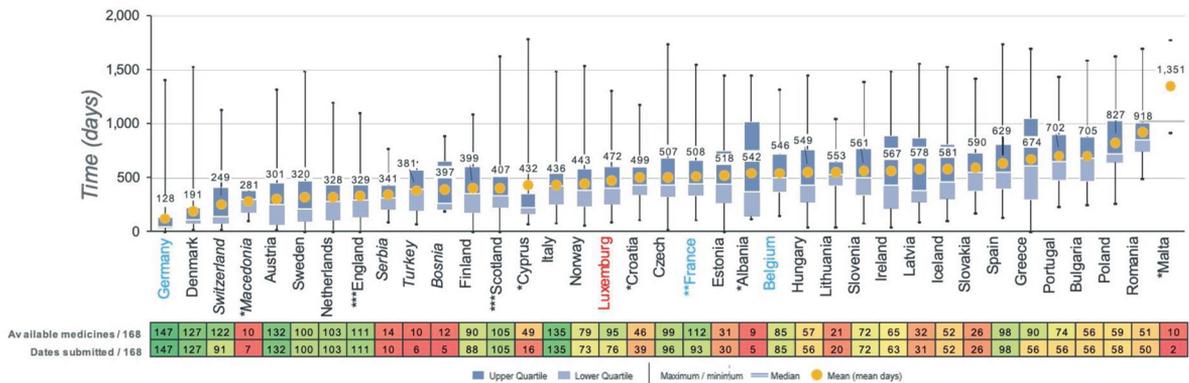
The **rate of availability**, measured by the number of medicines available to patients in European countries as of 5th January 2023. For most countries this is the point at which the product gains access to the reimbursement list†, including products with limited availability.



PATIENTS W.A.I.T. INDICATOR WAITING TO ACCESS INNOVATIVE THERAPIES

TIME TO AVAILABILITY (2018-2021): Overview (All product)

The **time to availability** is the days between marketing authorisation and the date of availability to patients in European countries (for most this is the point at which products gain access to the reimbursement list†). The marketing authorisation date is the date of central EU authorisation in most countries, except for countries shown in italics where local authorisation dates have been used. Data is correct to 5th January 2023.



European Union average: 517 days (mean*) (Note: Malta is not included in EU27 average as only 2 dates were submitted in total) †In most countries availability equates to granting of access to the reimbursement list, except in DK, FI, NO, SE where some hospital products are not covered by the general reimbursement scheme. *Countries with asterisks did not complete a full dataset and therefore availability may be unrepresentative. **For France, the time to availability (508 days, n=93 dates submitted) does not include products under the ATU system for which the price negotiation process is usually longer. ***In the UK, MFR's Early Access to Medicines Scheme provides access prior to marketing authorisation but is not included within this analysis, and would reduce the overall days for a small subset of medicines.



Mauvais bulletin pour le marché européen

Comme on peut le voir, le taux de disponibilité recule, tant en Europe qu'au Luxembourg:

- 45% pour l'UE versus 47% dans l'étude précédente,
- 57% pour le Luxembourg versus 66% dans l'étude précédente.

En outre le délai moyen nécessaire pour qu'un nouveau médicament accède au marché européen est de 517 jours, soit 6 jours de plus que dans l'étude précédente.

Et ces mauvais résultats n'épargnent pas les domaines clés comme les anticancéreux: si le délai a quelque peu diminué (526 jours versus 545 jours), le taux de disponibilité a

reculé, passant de 59% en 2021 à 50% en 2022.

A noter aussi que le délai de 472 jours mentionné pour le Luxembourg ne tient pas compte de la dégradation «administrative» du dossier luxembourgeois évoquée dans notre édition du mois de décembre 2022.

L'exemple des vaccins

Autre cas d'école: on compte actuellement une centaine de candidats vaccins dans les pipelines des vaccins en UE, dont 46% ciblant des maladies pour lesquelles il n'existe pas encore de vaccins enregistrés.

Les principales cibles des candidats vaccins sont les suivantes:

- COVID-19 (SARS-CoV-2) (29 candidats, y compris la combinaison SARS-CoV-2 + grippe).
- Virus syncytial respiratoire (VSR) (10 candidats).
- Maladie à méningocoques (6 candidats).
- Influenza (11 candidats, y compris la combinaison SRAS-CoV-2 + grippe).

On peut encore ajouter à cette liste les vaccins thérapeutiques en immunologie, soit 5 vaccins dans les pipelines européens, ciblant différents types de cancers, tels que le glioblastome, les cancers du poumon, colo-rectal, pancréatique et cutané ainsi que d'autres tumeurs solides. ■



Stratégie pharmaceutique européenne

Face à la perte de leadership de l'Europe au niveau mondial en matière d'innovation et de compétitivité, IML appelle à une stratégie pharmaceutique européenne solide, concertée et résolument tournée vers l'avenir. En effet, si le secteur pharmaceutique européen perd son élan, cela affectera également le Luxembourg. Et inversement, une approche européenne favorable à l'innovation pharmaceutique profitera également au Luxembourg.

Dr E.M.

Quelques jours avant la mise sous presse de ce numéro de *Semper Luxembourg*, IML a par ailleurs réagi à la présentation de la «Stratégie pharmaceutique pour l'Europe» de la Commission européenne, présentée ce 26 avril.

L'association des entreprises pharmaceutiques du Luxembourg (IML) salue cette initiative ambitieuse qui a pour objectif de garantir la qualité des médicaments, faciliter l'accès aux médicaments innovants et renforcer la compétitivité de l'industrie en Europe. IML souhaite toutefois faire part de son inquiétude.

Régression majeure en 25 ans

D'une part, l'Union Européenne perd actuellement sa position de leader mondial en tant que lieu de recherche et de développement de nouveaux médicaments et en tant que berceau de l'innovation.

Dès lors, la compétitivité globale de l'industrie pharmaceutique européenne doit être renforcée afin de garder sa position dominante au niveau mondial et son degré d'innovation. Il y a 25 ans environ, un nouveau médicament sur deux provenait d'Europe. Aujourd'hui, la situation a évolué né-

gativement, seul un médicament sur 5 est désormais européen.

D'autre part, nous observons une grande inégalité entre les patients au sein de l'UE lorsqu'il s'agit de l'accès réel à l'innovation. Dans toute une série de pays européens, les nouveaux médicaments sont à peine disponibles, voire pas du tout, alors qu'ils le sont dans d'autres pays.

Propriété intellectuelle

Depuis les modifications dans les conditions d'accès des médicaments au Luxembourg adoptées en octobre 2021, IML a déjà souligné plusieurs fois l'impact de ces mesures non concertées pour les patients au Luxembourg. Mais il y a une autre revendication, qui touche aux spécificités même - longtemps un atout - du Luxembourg: IML plaide en effet pour que le Luxembourg s'oppose aux propositions qui suppriment progressivement les incitants existants en matière de droits de propriété intellectuelle. Nous l'avons souvent souligné dans *Semper Luxembourg*: ces incitants jouent un rôle vital dans la promotion de l'innovation et du progrès scientifique, et dans la recherche de réponses aux besoins médicaux non satisfaits. C'est pourquoi un système de propriété intellectuelle solide reste une condition *sine qua non* pour la pérennité de l'innovation. ■

«Un grand pas en avant est nécessaire mais évitons de faire deux pas en arrière!»

dixit la secrétaire générale d'IML Sonia Franck.

Who's who

Mois d'avril chargé pour IML, avec le renouvellement des membres du board, réunissant à présent:



Réginald Decraene (Pfizer),
Président.



Mimi De Ruyck (Bayer),
Vice-Présidente.



Sébastien Collet (MSD),
Trésorier.

Mucoviscidose: avis positif du CHMP pour ORKAMBI®

Vertex Pharmaceuticals a reçu une opinion positive du CHMP pour ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) pour les enfants atteints de mucoviscidose âgés de 1 à 2 ans. Une fois approuvé par la Commission Européenne, près de 300 enfants atteints de mucoviscidose et porteurs de deux copies de la mutation F508del pourraient bénéficier pour la première fois d'un médicament capable de traiter la cause sous-jacente de leur maladie.

La mucoviscidose est causée par une protéine CFTR défectueuse et/ou manquante résultant de certaines mutations du gène CFTR.

Les enfants doivent hériter de deux gènes CFTR défectueux - un de chaque parent - pour être atteints, et ces mutations peuvent être identifiées par un test génétique.

Bien qu'il existe de nombreux types de mutations du gène CFTR susceptibles de provoquer la maladie, la grande majorité des personnes atteintes de

FK présentent au moins une mutation du gène F508del. Les mutations de la protéine CFTR provoquent la mucoviscidose en provoquant une déficience de la protéine CFTR ou en entraînant une pénurie ou une absence de la protéine CFTR à la surface des cellules.

C'est la fonction défectueuse et/ou l'absence de la protéine CFTR qui altère les échanges hydro-électrolytiques à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, avec au niveau pulmonaire l'accumulation de mucus anormalement épais et collant, des infec-



tions pulmonaires chroniques et des lésions pulmonaires progressives qui finissent par entraîner la mort chez de nombreux patients, avec un âge médian du décès au début de la trentaine.

Au sein de l'Union européenne, ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) est déjà approuvé pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose qui ont deux copies de la mutation F508del, âgés de 2 ans et plus. Cet élargissement aux enfants de 1 à deux ans permettra d'élargir l'indication à près de 300 enfants. ■

Source: Communiqué de Vertex Pharmaceuticals

«La mucoviscidose est causée par une protéine CFTR défectueuse et/ou manquante résultant de certaines mutations du gène CFTR.»

Confort menstruel & équilibre hormonal

Fitocycle contribue à réduire les inconforts du syndrome prémenstruel. Il s'appuie sur l'efficacité de plantes rigoureusement sélectionnées, des vitamines B et du magnésium:

- le gattilier qui aide à maintenir un bien-être physiologique au cours du cycle menstruel,
- l'ashwagandha qui agit sur le stress et le sommeil en équilibrant le cortisol,
- le brocoli, riche en glucoraphanine, qui contribuerait à détoxifier le foie,
- des vitamines B1 et B6, reconnues pour leurs effets bénéfiques sur le syndrome prémenstruel,
- l'acétyltaurinate de magnésium, qui a fait l'objet d'une étude clinique récente suggérant un effet positif sur vingt symptômes du syndrome prémenstruel.



Ce produit de santé fait partie de la nouvelle gamme Daysi® dédiée au bien-être féminin. CNK 4663-480 – 26,95 €



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.





«Clinnova»: lancement d'une nouvelle initiative européenne de médecine de précision axée sur l'intelligence artificielle

Clinnova, un projet international impliquant des cliniciens et des chercheurs du Luxembourg, de France, d'Allemagne et de Suisse, a officiellement démarré au Luxembourg le 27 avril dernier lors d'une cérémonie de lancement à laquelle ont participé les ministres de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et de la Santé. L'initiative vise à concrétiser les avantages de la médecine de précision pour les décisions thérapeutiques grâce à la fédération, la normalisation et l'interopérabilité des données.

Le projet, soutenu conjointement par le Fonds National de la Recherche du Luxembourg (FNR), la région Grand Est, le canton de Bâle ainsi que l'État du Bade-Wurtemberg, établira une rampe de lancement commune pour le développement d'algorithmes d'intelligence artificielle (IA) médicale au cœur de l'Europe. L'intelligence artificielle (IA) recèle un énorme potentiel dans le domaine des

soins de santé, mais sa réalisation se heurte à des défis, notamment dans le contexte de l'habilitation des données et de la capacité à construire des études cliniques appropriées. La partie luxembourgeoise du projet Clinnova s'inscrit dans le cadre du *National Centres of Excellence in Research* (NCER) du FNR et est dirigée par le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) en partenariat avec l'Université

du Luxembourg, le Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL) et les Hôpitaux Robert Schuman (HRS).

Clinnova: une solution à trois niveaux

À ce jour, il n'existe pas de méthode simple pour décider quel médicament prescrire à quel patient. Avec l'arrivée régulière de nouveaux médicaments sur le marché, les médecins et les patients sont confrontés à un problème concret: une mauvaise thérapie peut prolonger le fardeau de la maladie tout en entraînant des coûts inutiles pour le système social. Clinnova a été conçue comme une initiative de médecine de précision qui s'attaque à ces défis à trois niveaux.

Au premier niveau, Clinnova se concentre sur la génération d'avantages pour les patients et les médecins dans trois maladies: les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies rhumatoïdes et la sclérose en plaques. En mettant l'accent sur la qualité et la normalisation des données, l'objectif est de développer des algorithmes d'IA efficaces qui peuvent aider les médecins à prescrire le bon médicament à un patient donné au bon moment. En outre, ces données peuvent accélérer la recherche trans-

«Une mauvaise thérapie peut prolonger le fardeau de la maladie tout en entraînant des coûts inutiles pour le système social.»

lationnelle sur les causes de la maladie, ce qui peut avoir une incidence sur les soins aux patients.

Au deuxième niveau, Clinnova créera un pont entre les mondes de la recherche biomédicale et des soins de santé en encourageant le développement d'une infrastructure cruciale au Luxembourg. Elle prendra les mesures nécessaires pour assurer l'interopérabilité et l'intégration des données dans ce concept d'infrastructure.

Enfin, **au troisième niveau**, Clinnova fédérera les données de précision au-delà des frontières. L'équipe de Clinnova au Luxembourg s'est associée à des universités et des centres cliniques du Bade-Wurtemberg en Allemagne, de la région Grand Est en France et de la région de Bâle en Suisse pour investir dans des programmes Clinnova de santé de précision similaires, reliant ainsi les infrastructures informatiques établies. Dans cette optique, les partenaires de Clinnova construisent un réseau de santé de précision fédéré à travers l'Europe.

Les éléments clés: infrastructures et coordination

Dans l'ensemble, les solutions basées sur l'IA pour les soins de santé nécessitent à la fois des investissements dans l'infrastructure et d'une coordination entre les institutions cliniques.

«Nous pensons que dans un tel environnement fondé sur les données, la traduction et l'application de la recherche biomédicale aux patients et à leurs besoins non satisfaits deviendront un processus de routine transparent», déclare le Dr Jasmin Schulz, coordinateur en chef de Clinnova au LIH.

Les parties prenantes du projet estiment également que les initiatives de recherche translationnelle axées sur les patients évolueront pour devenir

un moteur majeur de la recherche fondamentale, augmentant ainsi le nombre de possibilités thérapeutiques pour les patients à l'avenir.

Un pilier de la stratégie nationale de santé, de recherche et d'innovation

«Nous pensons que la mission de Clinnova d'utiliser la science des données et l'IA pour remodeler les soins de santé s'aligne bien aux priorités nationales du Luxembourg. Le Ministère de la Santé soutient pleinement cet objectif ambitieux de devenir une économie numérique de premier plan et de poursuivre le développement de la médecine personnalisée», a déclaré Paulette Lenert, ministre de la Santé, lors de l'inauguration du projet.

Au niveau national et transectoriel, le *Luxembourg National Data Service* a également été créé pour servir de catalyseur à l'écosystème national de la recherche et de l'innovation afin d'exploiter pleinement le potentiel des données. Dans ce contexte, Clinnova a été choisi comme l'un des cas d'utilisation pour le secteur des soins de santé.

«En tirant parti de la fédération, de la normalisation et de l'interopérabilité des données, Clinnova est prêt à favo-



Dr Jasmin Schulz, coordinateur en chef de Clinnova au LIH.

riser la médecine de précision pilotée par l'IA à une échelle sans précédent. En utilisant une expertise internationale et interdisciplinaire ancrée dans la priorité nationale des soins de santé personnalisés, le projet s'aligne pleinement sur la stratégie nationale de recherche et d'innovation du Luxembourg. Clinnova contribuera de manière significative à l'environnement de recherche du Luxembourg et à la promotion de son excellente réputation à l'international», a ajouté Claude Meisch, ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. ■

À propos du programme NCER du FNR

Le *National Centres of Excellence in Research (NCER)* a été mis en place par le Fonds National de la Recherche du Luxembourg (FNR) et fournit un cadre structurant et un instrument de financement pour regrouper l'excellence de la recherche autour d'une mission d'importance sociétale significative en encourageant la recherche transdisciplinaire de haut niveau et la collaboration intersectorielle.

Le premier projet NCER réussi a été lancé par le FNR en 2015 sur le thème de la maladie de Parkinson. Un deuxième projet NCER a été lancé au début de cette année dans le domaine des technologies financières. Les projets NCER doivent devenir des exemples internationalement reconnus de meilleures pratiques scientifiques, en ce qui concerne les résultats et l'impact de la recherche, ainsi que la manière dont la recherche est menée. Le financement d'un projet NCER par le FNR dépend d'une évaluation rigoureuse par un panel d'experts internationaux et s'étend sur une période maximale de 8 ans.

Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC): traiter le patient, pas seulement sa maladie



Le cancer de la prostate est une maladie fréquente, à laquelle nous sommes largement confrontés. Dans la prise en charge d'un patient atteint de mHSPC, un stade assez précoce du cancer de la prostate, quels sont les objectifs de traitement, en 1^{ère} ligne, à court terme (bénéfices immédiats) et à long terme. Nous faisons le point avec le Dr Stefan Rauh, président de la Société Luxembourgeoise d'Oncologie, à la lueur notamment des études cliniques ARCHES¹ et ENZAMET², menées avec l'enzalutamide (XTANDITM)*.

Semper Luxembourg: Dans le cancer avancé de la prostate, les objectifs de traitement peuvent être sensiblement différents selon que le patient se trouve à un stade plus précoce ou avancé de son cancer de la prostate. Le cas des patients mHSPC, plus spécifiquement, comprend des sous-groupes différents. Pouvons-nous les passer en revue?

Dr Stefan Rauh: Face à un patient atteint d'un cancer de la prostate récidivé ou métastatique, nous allons avant tout nous intéresser à l'âge biologique, à l'état général et aux comorbidités, d'une part, et à l'intervalle entre le diagnostic initial et la récurrence, ainsi que l'extension de la maladie, d'autre part. Ceci, ainsi que la préférence du patient va déterminer le choix du traitement et son pronostic. Suivent les considérations sur une éventuelle maladie oligométastatique et la charge tumorale, voire la présence de manifestations tumorales considérées comme menaçantes (par exemple une épидурite ou une hydronéphrose).

Quelles sont les options thérapeutiques principales pour ces différents sous-groupes, et comment l'arsenal a-t-il évolué au cours des dernières années?

Dr Stefan Rauh: Le cancer de la prostate est un bon exemple de l'évolution des traitements en oncologie. En l'an

2000, nous étions globalement limités à peu de modalités, qui étaient utilisées en séquentiel, chaque modalité après l'échec de l'autre. Depuis, notre arsenal s'est élargi, et on a aussi compris qu'en combinant plus précocement les traitements, plutôt que de les introduire de façon séquentielle en fonction de l'émergence de résistances, on obtient des bénéfices substantiels en termes de survie et de qualité de vie.

Ainsi, des molécules qui lors de leur arrivée sur le marché il y a une dizaine d'années étaient positionnées dans les pathologies résistantes au traitement hormonal sont aujourd'hui mises en oeuvre dans un stade plus précoce, à un moment où le patient est toujours sensible à la castration. Ceci a mis un terme au dogme ancien du traitement échelonné d'abord par agonistes LH-RH puis par chimiothérapie ou anti-androgènes de seconde génération. Et c'est ce traitement précoce qui nous permet d'améliorer notre gain en terme de survie.

Quels sont les bénéfices prioritaires attendus d'un traitement de 1^{ère} ligne pour un patient avec un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC)?

Dr Stefan Rauh: L'objectif fondamental d'un traitement est la survie. Si deux traitements obtiennent le même bénéfice de survie, je privilégierai le traitement le moins toxique ou/et

celui qui procure le plus de survie sans progression. Mais à court terme, face à un patient symptomatique, notre objectif immédiat est aussi de contrôler ses symptômes, comme ses douleurs, sa fatigue, et évidemment les conséquences de fractures pathologiques, de métastases viscérales, etc. Il s'agit donc de préserver la qualité de vie du patient, idéalement de l'améliorer.

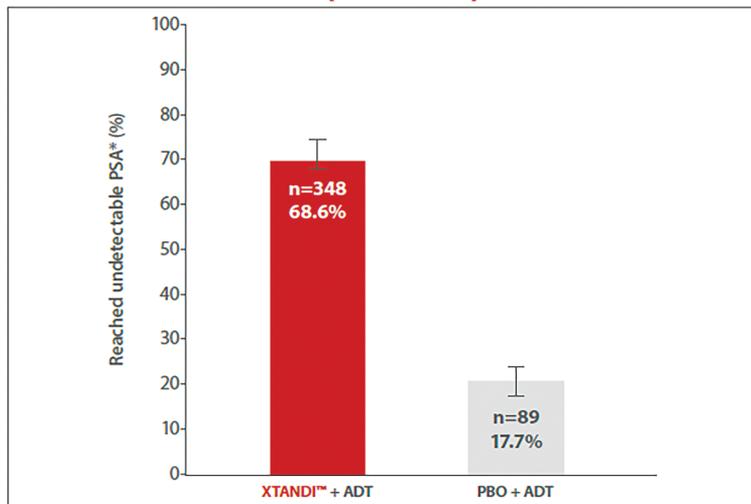
Quels sont les éléments constitutifs du traitement du patient mHSPC, sur cette base?

Dr Stefan Rauh: En résumé, la base du traitement reste la castration chimique par un agoniste de la LH-RH. S'y ajoute la chimiothérapie (traditionnellement) ou un anti-androgène de la seconde génération, éventuellement la combinaison des trois, ou encore - dans des rares cas de niche - un traitement par radio-isotopes qui n'est toutefois pas préconisé par les guidelines. A cette thérapie de première ligne, peuvent selon les indications s'ajouter une radiothérapie localisée et un traitement antirésorption osseuse.

Monothérapie par agoniste LH-RH, chimiothérapie, anti-androgène de seconde génération: comment choisir?

En 2023, le traitement seul par agoniste LH-RH n'est pas une option car on dis-

ARCHES - enzalutamide (XTANDI™) et PSA indétectable⁷



*The PSA undetectable rate is defined as the percentage of patients with detectable PSA (>0.2 ng/mL) levels at baseline that become undetectable (<0.2 ng/mL) during the study treatment.

pose de suffisamment d'études montrant que l'ajout d'une chimiothérapie et/ou d'un anti-androgène de seconde génération améliore la survie du patient. Quant à la place respective de la chimiothérapie et des anti-androgènes de la seconde génération, le choix d'un traitement qui diminuerait la qualité de vie de patient doit pouvoir se justifier par rapport à d'autres options. Les questions à se poser sont dès lors les suivantes. Premièrement, à court terme, mon patient nécessite-t-il un traitement visant à contrôler les symptômes ou une diminution rapide de la masse tumorale, et que peut-il tolérer comme traitement pour réaliser cela? Et deuxièmement, à long terme, comment puis-je assurer que mon patient

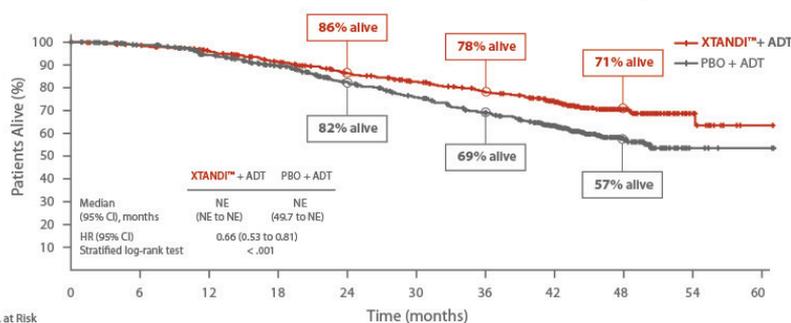
bénéficiera au décours de sa maladie d'un maximum des traitements disponibles, puisqu'il va être confronté à des re-progressions de la maladie qui nécessiteront un nouveau traitement? Ou, d'autres termes: vaut-il mieux commencer par une chimiothérapie, ou vaut-il mieux opter par une voie moins agressive avec un anti-androgène de la seconde génération tel que l'enzalutamide (XTANDI™)? Ou faut-il les combiner? Aujourd'hui, il y a toujours discussion, mais on dispose de suffisamment d'éléments - notamment avec les études ARCHES¹ et ENZAMET², qui défendent la stratégie d'initier le traitement par le traitement antihormonal combiné, avec des résultats qui tiennent la route vis-à-vis de la chimiothérapie, même si

les 2 études ne comparent pas les anti-androgènes de 2^e génération avec la chimiothérapie. Ceci fait d'autant plus pencher vers la combinaison anti-hormonale si on considère les effets secondaires de la chimiothérapie (alopécie, fatigue, nausées, toxicités cutanées, etc.), dès le moment où l'on dispose de traitements permettant au patient de maintenir une activité normale avec une qualité de vie bien supérieure. A noter que les recommandations (guidelines) de l'ESMO⁹ (et NCCN¹⁰) et des sociétés savantes proposent toujours le choix entre LH-RH avec un anti-androgène de 2^e génération, du docétaxel – ou même la combinaison des 3.

Parmi les options thérapeutiques, l'enzalutamide (XTANDI™) est indiqué dans le traitement de 1^{ère} ligne, des patients mHSPC*³. Que faut-il retenir des études ARCHES¹ et ENZAMET², qui ont démontré son efficacité?

Dr Stefan Rauh: Les 2 études ARCHES¹ et ENZAMET² confirment le bénéfice de combiner un traitement de castration par LH-RH avec l'anti-androgène 2^e génération enzalutamide (XTANDI™), par rapport à la monothérapie dans des études randomisées double-aveugle. Dans le cadre du cancer de la prostate métastatique mais hormonosensible, l'étude ENZAMET² est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, portant sur plus de 1.000 patients, qui a montré un bénéfice de survie très clair dans le groupe enzalutamide (XTANDI™)* par rapport au groupe contrôle sous agoniste LH-RH+NSAA. L'étude ARCHES¹ est également une étude randomisée en double aveugle portant sur plus de 1.000 patients. Elle a comparé des patients sous agoniste LH-RH plus placebo et des patients sous agoniste LH-RH plus enzalutamide (XTANDI™). Là aussi, la survie sans progression et la survie globale étaient significativement améliorées dans le groupe enzalutamide (XTANDI™)*¹. En termes de qualité de vie, outre ce bénéfice de survie dans le groupe enzalutamide (XTANDI™)* par rapport au

ARCHES - enzalutamide (XTANDI™) et survie globale¹



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60										
XTANDI™ + ADT	574	568	559	551	535	516	498	479	457	445	427	412	396	384	316	204	120	49	17	3	1
PBO + ADT	576	564	548	539	511	489	468	435	404	385	363	338	322	301	232	154	80	26	4	1	1

Adapted from Armstrong AJ et al. 2022¹



«Enzalutamide (XTANDI™) est un traitement bien toléré, facile à prendre pour le patient, ne nécessitant pas de monitoring spécifique ni de corticothérapie, ce qui est un atout sur le plan de la qualité de vie³. Dans cette dernière indication pour le patient mHSPC aussi, les études sont rigoureuses et de haute qualité et ont montré que le traitement par enzalutamide (XTANDI™)^{*1,2} permet au patient de vivre pendant des années sans qu'il soit nécessaire de recourir à un traitement plus toxique.»

placebo, on observe également une diminution significative des complications squelettiques (fractures, douleurs) et une augmentation du délai avant progression de la maladie¹. Et ce avec un bon profil d'effets secondaires, à peine différent du groupe placebo¹. Ces résultats sont observés dans les différents sous-groupes de patients, qu'il s'agisse ou non de présentation de *novo*, dans les différents groupes d'âge, et indépendamment du volume tumoral¹. Certaines études et recommandations (guidelines)^{2,9-11} suggèrent une combinaison d'anti-androgène de seconde génération plus docetaxel + ADT dans les groupes à haut volume tumoral. A mon avis, la messe n'est pas encore dite: même si une comparaison des résultats de différentes études n'est pas possible, ceux-ci ne semblent pas supérieurs dans les groupes de la combinaison triple, et des méta-analyses ne semblent également pas (encore?) confirmer un bénéfice net¹². Évidemment, le traitement triplet est nettement plus toxique¹².

En pratique quotidienne, quel est l'intérêt de disposer des résultats dans différents sous-groupes de patients pour décider du choix de traitement ?

Dr Stefan Rauh: En 2023, la tendance est donc à moins stratifier les patients selon le score de Gleason, ce qui simplifie la décision. Pourquoi en effet proposer une chimiothérapie si cela ne se traduit pas par un bénéfice clair par rapport à un traitement antihormonal combiné, mieux toléré, ayant bien montré son bénéfice sur le plan de la survie globale, et s'appuyant sur des molécules que nous connaissons bien, comme l'enzalutamide (XTANDI™)^{*3}.

Actuellement, l'enzalutamide (XTANDI™) est la seule nouvelle thérapie hormonale approuvée³⁻⁶ par l'EMA pour traiter les 4 types distincts du cancer avancé de la prostate, à savoir 3 indications dans le cancer de la prostate résistant à la castration (non métastatique et métastatique pré et post chimiothérapie), où l'enzalutamide (XTANDI™) a déjà largement démontré son efficacité, sa sécurité et le maintien de la qualité de vie du patient, et à présent l'indication du mHSPC^{*3}. En quoi est-ce important en pratique quotidienne?

Dr Stefan Rauh: Nous connaissons en effet très bien l'enzalutamide (XTANDI™), que nous utilisons depuis des années dans des stades plus avancés du cancer de la prostate et plus difficiles à traiter³. Il s'agit d'un traitement bien toléré, facile à prendre pour le patient, ne nécessitant pas de monitoring spécifique ni de corticothérapie, ce qui est un atout sur le plan de la qualité de vie³. Dans cette dernière indication pour le patient mHSPC aussi, les études sont

rigoureuses et de haute qualité et ont montré que le traitement par enzalutamide (XTANDI™)^{*1,2} permet au patient de vivre pendant des années sans qu'il soit nécessaire de recourir à un traitement plus toxique.

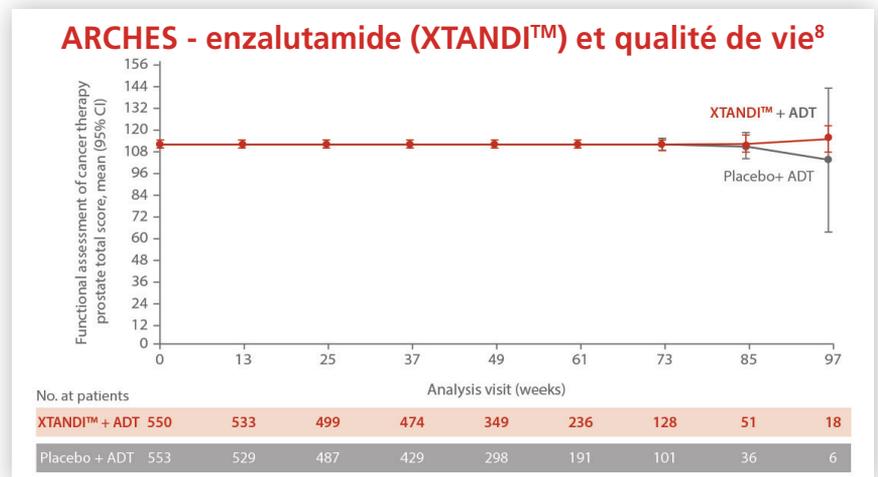
Au total, l'apport de la nouvelle génération d'anti-androgènes, comme l'enzalutamide (XTANDI™) avec ses multiples bénéfices pour le patient mHSPC^{*1} est donc énorme, ce qui rend nos patients très heureux. ■

Dr Eric Mertens
pour Semper Luxembourg
En collaboration
avec les laboratoires Astellas.

*: en association avec ADT

1. Armstrong AJ et al. 2022, J Clin Oncol 2022 May 20;40(15):1616-1622;
 2. Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381(2): 121-31;
 3. RCP XTANDI™ 05/2022;
 4. RCP ZYTIGA® – <https://www.ema.europa.eu/en> visited on 31th of March 2022;
 5. RCP ERLEADA® – <https://www.ema.europa.eu/en> visited on 31th of March 2023;
 6. RCP NUBEQA® – <https://www.ema.europa.eu/en> visited on 31th of March 2023;
 7. Stenzl A et al. Abstract no: A0517. Eur Urol Suppl 2022;81(S 1).
 8. Supplement to: Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974-86
 9. Fizazi et al. ESMO Guidelines; Annals of Oncology (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015> visited on the 7th of April 2023.
 10. Schaeffer et al. NCCN Guidelines; 2023;1-204
 11. Smith et al. N Engl J Med 2022;386:1132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115 visited on the 7th of April 2023.
 12. Riaz et al. JAMA Oncol. 2023 Mar 2:e227762. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7762 visited on the 7th April 2023.
- mHSPC: metastatic hormone-sensitive prostate cancer; ADT: androgen deprivation therapy; PSA: prostate specific antigen; LH-RH: luteinizing hormone-releasing hormone; NSAA: non-steroidal anti androgen; EMA: European Medicines Agency; CI: confidence interval; ENZA: enzalutamide; HR: hazard ratio; NE: not evaluable; No: number; PBO: placebo.

Le contenu reflète l'expérience personnelle du médecin.



Adapted from Armstrong AJ et al. (suppl) 2019⁹

START XTANDI™ TO EXTEND SURVIVAL**



XTANDI™ in mHSPC^{*1}

XTANDI™ has proven efficacy and safety in mHSPC^{*}, high-risk nmCRPC and mCRPC^{***1}

ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Xtandi - 40 mg film-coated tablets Xtandi - 80 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list of excipients, see section 6.1.3. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet. Xtandi - 40 mg film-coated tablets Yellow round - film-coated tablets, debossed with E 40. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Yellow oval - film-coated tablets, debossed with E 80. **4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Xtandi is indicated for: - the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1). - the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1). - the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1). - the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy. **4.2 Posology and method of administration** Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer. **Posology** The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated. If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a \geq Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to \leq Grade 2, then resumed at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted. **Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors** The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5). **Elderly** No dose adjustment is necessary for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively). An increased half-life of enzalutamide has however been observed in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Renal impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4). **Paediatric population** There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with CRPC and mHSPC. **Method of administration** Xtandi is for oral use. The film-coated tablets should not be cut, crushed or chewed but should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food. **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1. Women who are or may become pregnant (see sections 4.6 and 6.6). **4.4 Special warnings and precautions for use** Risk of seizure Use of enzalutamide has been associated with seizure (see section 4.8). The decision to continue treatment in patients who develop seizures should be taken case by case. **Posterior reversible encephalopathy syndrome** There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended. **Second Primary Malignancies** Cases of second primary malignancies have been reported in patients treated with enzalutamide in clinical studies. In phase 3 clinical studies, the most frequently reported events in enzalutamide treated patients, and greater than placebo, were bladder cancer (0.3%), adenocarcinoma of the colon (0.2%), transitional cell carcinoma (0.2%) and bladder transitional cell carcinoma (0.1%). Patients should be advised to promptly seek the attention of their physician if they notice signs of gastrointestinal bleeding, macroscopic haematuria, or other symptoms such as dysuria or urinary urgency develop during treatment with enzalutamide. **Concomitant use with other medicinal products** Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations. Co-administration with warfarin and coumatin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5). **Renal impairment** Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. **Severe hepatic impairment** An increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution. The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. **Recent cardiovascular disease** The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months), New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) \geq 45%, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients. **Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval** In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit/risk ratio including the potential for torsades de pointes prior to initiating Xtandi. **Use with chemotherapy** The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5); however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded. **Hypersensitivity reactions** Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, rash, or face, tongue, lip, or pharyngeal oedema, have been observed with enzalutamide (see section 4.8). Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) have been reported with enzalutamide. At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. Excipients This medicine contains less than 1 mmol sodium (less than 23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'. **4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.5% of enzalutamide-treated patients, 0.2% of placebo-treated patients and 0.3% in bicalutamide-treated patients. Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (\geq 1/10); common (\geq 1/100 to $<$ 1/10); uncommon (\geq 1/1,000 to $<$ 1/100); rare (\geq 1/10,000 to $<$ 1/1,000); very rare ($<$ 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are

presented in order of decreasing seriousness. **Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing**

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

[†]Spontaneous reports from post-marketing experience. [‡]As evaluated by narrow SMQs of 'Convulsions' including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death. ^{††}As evaluated by narrow SMQs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. ^{‡‡}Includes all preferred terms with the word 'fracture' in bones. **Description of selected adverse reactions** Seizure In controlled clinical studies, 24 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4403 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas four patients (0.2%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded. In the 97/85-CL-0403 (UPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (whereof 1.6% had a history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. **Ischemic Heart Disease** In randomised placebo-controlled clinical studies, ischemic heart disease occurred in 3.9% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.5% patients treated with placebo plus ADT. Fifteen (0.4%) patients treated with enzalutamide and 2 (0.1%) patients treated with placebo had an ischemic heart disease event that led to death. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system **België/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/ Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Afdeling Vigilantie / Division Vigilance Galilée/ Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL/BRUXELLES Postbus/ Boite Postale 97 1000 BRUSSEL/BRUXELLES Madou Website/Site internet: www.eebijwerkingmelden.be/www.notifierneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg.be **Luxembourg/Luxemburg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDELJEURE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crp@chru-nancy.fr or Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/13/846/002 (film-coated tablet 40 mg) EU/1/13/846/003 (film-coated tablet 80 mg) **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT 05/2022** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **Delivery Status:** subject to medical prescription.

^{*}in combination with androgen deprivation therapy; ^{**}vs ADT + placebo in high-risk mCRPC[†] and mCRPC[†]; vs ADT + placebo in mHSPC supported by ARCHES data[†]; vs ADT + NSAA in mHSPC supported by ENZAMET data[†]; ^{***}mCRPC: metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated.

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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Gardasil 9, suspension injectable. Gardasil 9, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (Recombinant, adsorbé) **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 dose (0,5 ml) contient environ: Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 6²:30 microgrammes; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 11²:3 40 microgrammes; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 16²:3 60 microgrammes; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 18²:3 40 microgrammes; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 31²:3 20 microgrammes; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 33²:3 20 microgrammes; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 45²:3 20 microgrammes; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 52²:3 20 microgrammes; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 58²:3 20 microgrammes. ² Papillomavirus Humain = HPV. ³ Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales produites sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par la technique de l'ADN recombinant. ³ Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,5 milligrammes) comme adjuvant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Suspension injectable. Liquide clair avec un précipité blanc. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes: · Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin. · Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques. Voir les rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes sur les données soutenant ces indications. Gardasil 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles. **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection** Gardasil

9 peut être administré selon un schéma en 2 doses (0,6 – 12 mois) (voir rubrique 5.1). La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose. Si la deuxième dose est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée. Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an. **Sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection** Gardasil 9 doit être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an. Gardasil 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles. Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Gardasil 9 de terminer le schéma de vaccination avec Gardasil 9 (voir rubrique 4.4). La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Aucune étude utilisant un schéma mixte (interchangeabilité) de vaccins HPV n'a été réalisée avec Gardasil 9. Les sujets qui ont été précédemment vaccinés selon un schéma en 3 doses avec un vaccin HPV quadrivalent types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil), ci-après appelé vaccin qHPV, peuvent recevoir 3 doses de Gardasil 9 (voir rubrique 5.1). Le vaccin qHPV était également connu sous le nom de Silgard dans certains pays. **Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 9 ans)** La tolérance et l'efficacité de Gardasil 9 chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse. Gardasil 9 ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique. Le vaccin ne doit pas être mélangé, dans la même seringue, avec d'autres vaccins ou solutions. Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin listés dans la rubrique 6.1. Les sujets ayant présenté précédemment une hypersensibilité après une administration antérieure de Gardasil 9 ou du vaccin qHPV ne doivent pas recevoir Gardasil 9. **4.8 Effets indésirables A. Résumé du profil de tolérance** Dans 7 études cliniques, les sujets ont reçu Gardasil 9 le jour de leur inclusion et approximativement 2 mois et 6 mois plus tard. La tolérance a été évaluée en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil 9. Un total de 15 776 sujets (10 495 sujets âgés de 16 à 26 ans et 5 281 adolescent(e)s âgé(e)s de 9 à 15 ans au moment de l'inclusion) ont reçu Gardasil 9. Quelques sujets (0,1 %) ont interrompu l'étude en raison d'effets indésirables. Dans l'une de ces études cliniques conduite chez 1 053 adolescent(e)s âgé(e)s de 11 à 15 ans en bonne santé, l'administration concomitante de la première dose de Gardasil 9 avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire, multicomposé] et poliomyélique [inactivé] a montré qu'il y avait plus de réactions au site d'injection (gonflement, érythème), de céphalées et de fièvre rapportées. Les différences observées étaient < 10 % et chez la majorité des sujets, les événements indésirables étaient rapportés avec une intensité faible à modérée (voir rubrique 4.5). Lors d'un essai clinique incluant 640 personnes âgées

de 27 à 45 ans et 570 personnes âgées de 16 à 26 ans ayant reçu Gardasil 9, le profil de tolérance de Gardasil 9 était comparable entre les deux groupes d'âge. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Gardasil 9 étaient des réactions au site d'injection (rapportées chez 84,8 % des vaccinés dans les 5 jours suivant un rendez-vous vaccinal) et des céphalées (rapportées chez 13,2 % des vaccinés dans les 15 jours suivant un rendez-vous vaccinal). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée. **B. Résumé tabulé des effets indésirables** Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention suivante: Très fréquent (≥ 1/10); Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100); Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) **Etudes cliniques:** Le tableau 1 présente les effets indésirables considérés comme pouvant être liés à la vaccination et observés chez les sujets ayant reçu Gardasil 9 à une fréquence d'au moins 1,0 % lors de 7 études cliniques (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 et 009, N = 15 776 personnes) (voir rubrique 5.1 pour la description des essais cliniques). **Expérience après la mise sur le marché:** Le tableau 1 inclut également les événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil 9 dans le monde. Leurs fréquences ont été estimées sur la base d'essais cliniques pertinents. Tableau 1: Effets indésirables suivant l'administration de Gardasil 9 durant les essais cliniques et événements indésirables provenant des données après la mise sur le marché: Classe de système organe / Fréquence / Effets indésirables: **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Lymphadénopathie*. **Affections du système immunitaire:** Rare: Hypersensibilité*;

Fréquence indéterminée: Réactions anaphylactiques*. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: Céphalées; Fréquent: Sensations vertigineuses. Peu fréquent: Syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques*. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent: Nausées; Peu fréquent: Vomissements*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Urticaire*. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Arthralgie*, myalgie*. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Très fréquent: Au site d'injection: douleur, gonflement, érythème; Fréquent: Fièvre, Fatigue, Au site d'injection: prurit, ecchymose; Peu fréquent: Asthénie*, frissons*, malaise*. *Événements indésirables rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil 9. La fréquence a été estimée sur la base d'essais cliniques pertinents. Pour les événements non observés dans les essais cliniques, la fréquence est indiquée comme « indéterminée ». Le tableau 2 inclut les événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché du vaccin qHPV et pourraient également être observés avec Gardasil 9. L'expérience après la mise sur le marché concernant la tolérance du vaccin qHPV est pertinente pour Gardasil 9 puisque les 2 vaccins ont en commun des protéines L1 de 4 mêmes types d'HPV. Comme ces événements ont été rapportés spontanément à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir pour tous les événements un lien de cause à effet avec la vaccination. Tableau 2: Effets indésirables signalés après l'expérience de mise sur le marché du vaccin qHPV: Classe de système organe / Fréquence / Effets indésirables: **Infections et infestations:** Fréquence indéterminée: Cellulite au site d'injection. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Fréquence indéterminée: Purpura thrombopénique idiopathique, **Affections du système immunitaire:** Fréquence indéterminée: Réactions anaphylactiques, bronchospasme. **Affections du système nerveux:** Fréquence indéterminée: Encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré. **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: **en Belgique:** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be, **au 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. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Pays-Bas **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/15/1007/001, EU/1/15/1007/002, EU/1/15/1007/003, EU/1/15/1007/004 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 10 juin 2015. Date de dernier renouvellement: 16 janvier 2020 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 11/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments: <http://www.ema.europa.eu>. Délivrance: uniquement sur prescription médicale.

Le papillomavirus Humain ou HPV

Ce n'est pas que pour les filles !

Gardasil® 9 est remboursé pour les filles et les garçons de 9 à 14 ans inclus.





CONFÉRENCE ON RETROVIRUSES
AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS

Infectiologie: la grand-messe de la spécialité fête son 30^e anniversaire

Pour les initiés, la CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) ne se présente plus. Pour les non-initiés, sachez que cette conférence se tient chaque année depuis 30 ans et réunit le gratin de l'infectiologie en n'autorisant la participation qu'à ceux qui sont activement impliqués dans une recherche fondamentale ou clinique sur les rétrovirus et les infections opportunistes. Sa création remonte à 1993 lorsqu'une poignée de scientifiques américains décide d'organiser une conférence de haut niveau sur le sol américain en réaction aux restrictions imposées aux personnes séropositives pour entrer aux Etats-Unis. Cette année-là, le VIH/sida a 10 ans, la communauté homosexuelle est stigmatisée et le NEJM (Corey et al.) publie un article sur l'efficacité anti-virale de l'azidothymidine.

Dr E. Grotent

Aujourd'hui la CROI est devenue une formidable plateforme de communication entre les chercheurs, virologues, biologistes, généticiens, épidémiologistes et cliniciens du monde entier pour lutter contre le VIH, le SARS-CoV-2, le Monkeypox mais aussi les bactéries et champignons opportunistes.

Un capitaine au long cours

Au gouvernail de la CROI, on retrouve le Dr Anthony Fauci, médecin américain, qui aura connu 40 ans d'épidémie par le VIH, 3 ans de pandémie par

le SARS-CoV-2 et conseillé sept présidents américains.

Son intervention lors de la session d'ouverture fut saluée avec tout le respect que la communauté scientifique internationale doit à cet homme.

Il se décrit aujourd'hui comme un jeune semi-retraité après avoir été haï ces 2 dernières années par les politiques américains en tant que porteur de mauvaises nouvelles par temps de Covid-19 et être devenu la cible préférée des anti-vaccinations comme le furent ces alter-ego belges.





La vaccination: rien de neuf sous le soleil

Voici des décennies que la recherche court derrière un vaccin contre le VIH. Des dizaines d'essais vaccinaux ont été mis sur pied avec des résultats toujours en demi-teinte, voire négatifs. Dans les années 2000, le Dr Fauci estimait à 2-3 ans le délai de production d'un vaccin. Où en sommes-nous 25 ans plus tard?

Le dernier essai de phase III en date, MOSAICO (HVTN706/HPX3002) incluant près de 4.000 participants en Europe et en Amérique, a été arrêté

avant terme, à la suite des recommandations du comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité.

La PrEP: une prévention qui fonctionne

C'est la bonne nouvelle de ce début 2023. Face aux errances vaccinales, la prophylaxie pré-exposition (PrEP) est un outil de prévention efficace qui monte en puissance. Quelle est sa popularité? L'offre répond-elle aux attentes?

La PrEP est recommandée par l'OMS pour les HSH, les hommes hétérosexuels, les femmes hétérosexuelles, les utilisateurs de drogues et les partenaires séronégatifs dans des couples discordants.

En 2020, 1 million de personnes dans le monde prenait la PrEP sur les 3 millions attendus. En Belgique, le nombre

d'utilisateurs de la PrEP a augmenté de 32% par rapport à 2020.

Il faut dire que les études se sont multipliées depuis l'association ténofovir disoproxyl/emtricitabine en 2012, le TAF/FTC en 2019 et aujourd'hui le cabotégravir injectable à longue durée d'action (LA) qui offre un moyen efficace et mieux accepté par les personnes.

Il utilisait pourtant la technologie du vecteur adénoviral (Adenovirus 26) exprimant différentes protéines du virus VIH (env, gag et pol), auquel s'ajoute la protéine d'enveloppe gp140 (d'un virus de clade C) sous forme trimérique soluble.

La recette est idéale pour booster la réponse immunitaire spécifique au VIH. Les sujets ont été sélectionnés pour leur risque élevé de contracter l'infection en raison de leurs pratiques sexuelles et de leurs antécédents médicaux et l'absence de recours à la prophylaxie pré-exposition.

Les taux d'infections ne différaient pas entre le groupe des vaccinés et le groupe placebo avec un suivi de 2 ans. L'espoir viendra peut-être de l'immunothérapie avec la production d'anticorps neutralisants ou l'application de stratégies développées dans la lutte contre le coronavirus.

Au point où l'on en est, toute idée mérite d'être creusée tant la frustration est importante. En 40 ans, on recense seulement 8 études de phase III avec des résultats soit négatifs soit insuffisants. ■

Des études de référence ont montré que l'utilisation du CAB-LA entraînait une réduction relative de 79% du risque d'infection par le VIH par rapport à la PrEP orale.

En juillet 2022, l'OMS a publié dans le suivi de la conférence IAS, de nouvelles directives pour l'utilisation du CAB-LA comme PrEP pour le VIH et a appelé les pays à envisager cette option de prévention sûre et très efficace pour les personnes exposées à un risque important d'infection par le VIH.

Peut-on encore élargir l'offre de PrEP? L'avenir pourrait être un insert à usage rectal associant un inhibiteur d'intégrase au TAF ou l'implant à base d'islatravir en ultra longue durée d'action. ■

Berlin, Londres et Düsseldorf: guérir du sida est possible

Trois séropositifs sur 38 millions y sont arrivés

Non, ce ne sont pas des destinations de mini-trip mais 3 villes où une personne séropositive a vu son destin changer après avoir bénéficié à chaque fois d'une greffe de moelle en traitement d'une hémopathie maligne. Preuve qu'il est possible guérir du sida par un formidable concours de circonstances. Le revers de la médaille est que ce type de traitement n'est évidemment pas envisageable chez 38 millions de séropositifs outre les risques et coûts qu'il implique.

Berlin

En 2009, le monde découvrait ce patient VIH+ atteint d'une leucémie myéloïde aiguë, soignée par une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur HLA compatible, homozygote pour une mutation (CCR5Δ32) dans le gène codant pour CCR5, un des corécepteurs du VIH. Cette mutation présente chez environ 1% de la population mondiale, confère à celui qui la porte, une résistance quasi-totale à l'infection. Le traitement comporte une chimiothérapie et radiothérapie d'intensification suivies par une greffe de moelle osseuse allogénique, afin d'éradiquer les cellules cancéreuses et reconstituer la moelle avec des cellules normales. Le receveur n'étant infecté

que par des virus de tropisme R5, les nouvelles cellules repeuplant la moelle, puis le sang étaient résistantes à l'infection puisqu'elles ne portaient plus le co-récepteur CCR5Δ. Deux ans après sa greffe, le patient était sans ART et considéré comme guéri. Il est finalement décédé en 2020 de sa leucémie.

Londres

En 2019, était publié le cas du patient de Londres, VIH+ atteint d'un lymphome de Hodgkin en stade IVB, greffé à partir d'un donneur porteur de la même mutation. La charge virale initiale VIH-ARN avant traitement était à 180.000 copies/ml. Son traitement antirétroviral (TDF/FTC/EFV) avait débuté en 2012 avec une sélection ultérieure



de mutations de résistance aux INTI. Le traitement antirétroviral a ensuite été interrompu au bout de 17 mois après l'allogreffe. Trente mois après arrêt du ART, aucun virus n'est détecté dans le sang, le sperme, les ganglions lymphatiques ou le LCR.

Düsseldorf

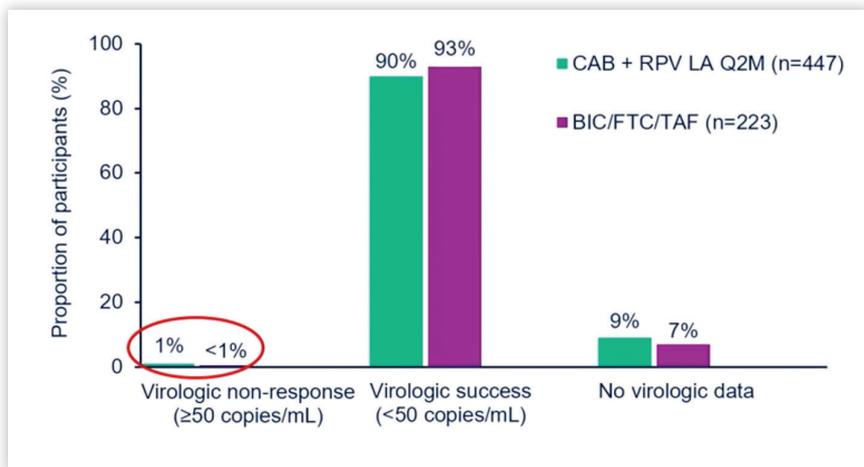
Aujourd'hui a été présenté le patient de Düsseldorf, VIH+, greffé en 2013 pour une leucémie aiguë myéloblastique. Cinq ans après l'arrêt du traitement, sa charge virale est indétectable. Cette annonce a suscité un engouement dans la population séropositive au point de justifier des mises au point officielles. La greffe n'est pas généralisable en raison de sa complexité et du risque associé. Le traitement par antirétroviraux reste la meilleure alternative thérapeutique. ■

Les traitements se simplifient: la forme injectable préférée par 90% des patients

C'est ce que montre en substance l'étude SOLAR qui démontre pour la première fois la non-infériorité à 12 mois d'une formulation injectable tous les 2 mois de cabotegravir/rilpivirine (CAB/RPV) par rapport à une trithérapie BIC/FTC/TAF per os en terme de proportion de patients avec une charge virale indétectable. La tolérance est bonne avec seulement quelques réactions au point d'injection qui ne compromettent pas l'adhérence. Le score de satisfaction révèle que 90% des patients optent pour cette formulation qui allège le fardeau psychologique de la prise quotidienne d'un traitement per os.

SOLAR (Switch Onto Long-Acting Regimen) de phase IIIb, randomisée, menée en ouvert, a inclus des patients (âge médian: 37 ans, 18% de femmes) sous BIC/FTC/TAS avec une charge virale < 50 copies/mL depuis au moins 6 mois avant leur inclusion.

Trois bras sont définis dans la phase d'entretien: 223 patients poursuivent une trithérapie BIC/FTC/TAF per os 1x/j, 173 patients commencent un traitement CAB 600 mg/RPV 900 mg LA IM avec une période d'induction per os, 274 commencent directement un traitement CAB/RPV LA IM sans période d'induction.



A 12 mois, 90% des patients sous CAB/RPV LA IM ont une charge virale VIH-ARN < 50 copies/mL versus 93% sous trithérapie per os. Une absence de réponse virologique (CV ≥ 50 copies/mL) s’observe chez 1% des patients.

En termes de sécurité d’emploi, la tolérance est comparable dans les 2 bras avec des effets secondaires de tous grades de 77% vs 76% sous trithérapie et des grades ≥ 3 de 9% vs 11%.

Des réactions sur le site d’injection (ISR) sont observées (1.915 réactions pour 5.952 injections), en grande majorité (98%) des grades 1-2 (98%) de courte durée (médiane de 3 jours). Les arrêts de traitement pour ISR sont rares.

90% de patients satisfaits

Avant l’inclusion, 47% des patients faisaient état du fardeau psychologique lié à la prise quotidienne de leur traitement per os. Quelle est leur opinion à l’issue de l’étude?

A 12 mois, le score de satisfaction (HIVTSQ) qui comporte une série de questions sur l’efficacité, la satisfaction, la facilité d’emploi, s’est amélioré significativement sous CAB/RPV LA IM (+ 3,36) comparé au traitement per os classique (- 1,59).

La majorité (90%) des patients qui sont passés de la forme per os à la forme injectable ont marqué leur préférence pour ce mode d’administration. Les raisons invoquées sont 1/

ne plus craindre d’oublier son médicament (85%), 2/ un traitement plus confortable, 3/ ne plus devoir transporter son médicament avec soi, 4/ ne plus penser tous les jours à sa séropositivité (61%), 5/ ne plus craindre que les autres découvrent mes médicaments (59%). ■

Quel bilan en 2023?

Les points négatifs

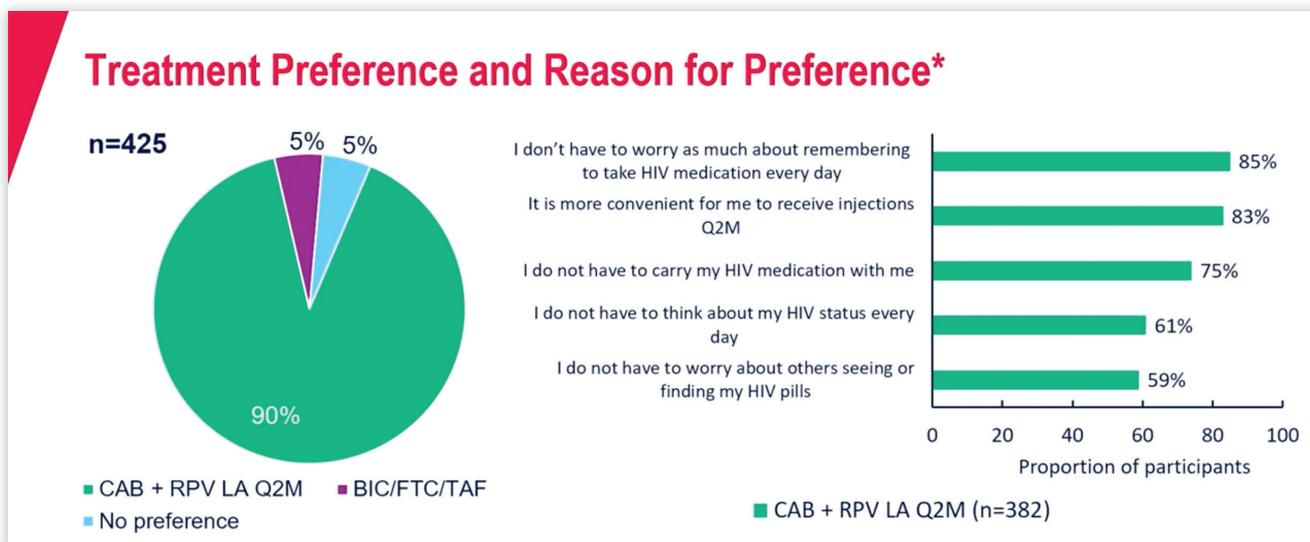
Le VIH est toujours présent, les objectifs OMS ont pris du retard dans bon nombre de pays, la recherche vaccinale est au point mort.

Les points positifs

Pour Winnie Byanyima (ONUSIDA), «la recherche d’un vaccin va se poursuivre. Il est important de se rappeler qu’en dépit de l’arrêt de l’essai MOSAICO, le monde peut toujours mettre fin au sida d’ici 2030 en offrant toutes les options de prévention et de traitement qui ont fait leurs preuves à toutes les personnes qui en ont besoin».

Et à cet égard, la montée en puissance de la PrEP est une bonne nouvelle d’autant que l’offre se diversifie.

Sur le SARS-CoV-2, l’attention ne faiblit pas Outre-Atlantique avec le port de FFP2 à la CROI et de nombreux essais d’antiviraux et d’anticorps neutralisants.



REACH BEYOND

with IMFINZI

NOW APPROVED IN



**Unresectable
stage III NSCLC¹**



**Extensive
stage SCLC²**



**Advanced
hepatocellular
carcinoma³**



**Advanced biliary
tract cancer⁴**

NSCLC: non-small cell lung cancer. SCLC: small cell lung cancer.

1. Irresectable stage III NSCLC with PD-L1 expression on $\geq 1\%$ of tumour cells and without progression after concomitant or sequential chemoradiotherapy; 2. First-line treatment of ES-SCLC, in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin; 3. First-line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), in combination with tremelimumab; 4. First-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC) in combination with gemcitabine and cisplatin

▼ 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.

ASCO Genitourinary
Cancers Symposium

February 16-18, 2023

Moscone West Building
San Francisco, CA

ASCO GENITOURINARY
CANCERS SYMPOSIUM 2023

Oncologie: deux congrès à l'honneur

Un survol de deux congrès majeurs, un outre-Atlantique avec l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), décliné en sa version GU (GenitoUrinary) à San Francisco, l'autre européen avec les JFHOD (Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive) à Paris.

Dr E. Grotent

Cancer du pancréas: l'activité physique adaptée est bénéfique

Des résultats préliminaires de l'étude APACaP montrent une amélioration significative de plusieurs dimensions de la qualité de vie des patients atteints de cancer du pancréas, à savoir le fonctionnement physique, émotionnel et cognitif et certains symptômes (fatigue, douleur, nausées, appétit). Il s'agit de la plus importante étude jamais menée sur l'impact de cette approche en complément des traitements oncologiques spécifiques.

L'Activité Physique Adaptée (APA) chez les patients traités par chimiothérapie permet de lutter contre la fatigue et la sarcopénie et d'améliorer la qualité de vie des malades.

Ses effets bénéfiques ont déjà été démontrés notamment chez les patientes traitées pour un cancer du sein en situation adjuvante. Mais les données dans les cancers digestifs, en particulier avancés (non opérables), étaient jusque-là plus limitées.

L'APA soigne le mental

Cette étude¹ randomisée a inclus 313 patients avec un adénocarcinome pancréatique (77% de formes métastatiques), randomisés en 2 groupes: chimiothérapie ou chimiothérapie + un programme d'exercices aérobies et de renforcements musculaires sous la supervision d'un coach professionnel.

Ils étaient ensuite suivis chaque semaine en visioconférence pendant 16

semaines par ces mêmes coaches pour réajuster le programme en fonction de l'évolution du patient. En complément, un accompagnant de leur entourage (famille ou ami) était désigné pour encourager les patients à pratiquer les activités et entretenir leur motivation.

Le critère primaire est l'effet sur le HRQoL (qualité de vie) à la semaine 16 pour une série de domaines, L'APA est associée à une amélioration significative de plusieurs dimensions de la qualité de vie des patients atteints de cancer du pancréas dont le fonctionnement physique, l'émotionnel et le cognitif et aussi certains symptômes (fatigue, douleur, nausées, appétit). En plus de ces effets sur le mental, on observe une tendance (non significative) à l'amélioration de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse aux traitements. ■

Référence:

1. Neuzillet C, et al. ASCO 2022 ;#4007

Traitement de l'adénocarcinome œsogastrique: chimiothérapie péri-opératoire ou radiochimiothérapie néo-adjuvante?

Dans les cancers de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne opérables, deux stratégies sont possibles: une radio-chimiothérapie (RCT) préopératoire suivie d'une chirurgie ou une chimiothérapie (CT) péri-opératoire suivie d'une chirurgie. Le protocole suivi depuis 2019 est un FLOT4 ou un EC(O)X(F). Que choisir entre ces deux options?

L'étude¹ NEO-AEGIS de phase III avait pour objectif de comparer les 2 schémas. Au total, 377 patients ont été inclus en stade cT2-3, ou N0-3, randomisés pour recevoir la CT ou la RCT, suivies d'une chirurgie. Le critère primaire est la survie globale, les critères

secondaires sont la survie sans récurrence, le temps jusqu'à échec du traitement, la réponse histologique, le taux de résection R0, la réponse objective, la toxicité et la qualité de vie. Le suivi médian est de 34,2 mois. La survie à 3 ans dans le groupe CT péri-opératoire

est de 57% versus 55% sous RCT (HR = 1,03). Sur le plan de la sécurité d'emploi, des effets secondaires de grades 3-4 sont plus importants sous CT que sous RCT avec des neutropénies (14% vs 2,8%), des diarrhées (10,9% vs 0%) et des vomissements (7,6% vs 2,8%). La mortalité post-opératoire est comparable dans les deux groupes. La conclusion est que la CT péri-opératoire n'est pas inférieure à la RCT en terme de survie globale, de taux de réponses histologiques complètes et de taux de résection R0 qui sont plus fréquents sous RCT (17,3% vs 5,1% et 95% vs 82%, $p < 0,001$). L'option qui prévaut actuellement est un protocole FLOT péri-opératoire ou une RCT néo-adjuvante + nivolumab en adjuvant. ■

Référence:
1. Lowery MA et al; ASCO GU 2023 #295

Cancer urothélial invasif musculaire: l'immunothérapie en adjuvant est-elle bénéfique à long terme?

L'étude CheckMate 274 de phase III a consacré le nivolumab, un anti-PD1, comme standard de soins en situation adjuvante après une cystectomie chez les patients atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) à haut risque de récurrence. Le suivi minimum était alors de 5,9 mois avec une amélioration de la survie sans maladie. Qu'en est-il aujourd'hui avec un suivi étendu à 31,6 mois?

CheckMate 274 est une étude de phase III randomisée comparant le nivolumab en adjuvant versus placebo chez des patients qui présentent une TVIM à haut risque (vessie, uretère ou bassinet rénal) après résection radicale. La durée du traitement est de 1 an maximum. Le critère principal est la survie sans maladie en ITT et chez les patients avec une expression de PD-L1 > 1%. Les critères secondaires sont la survie globale et la survie sans récurrence en dehors des voies urinaires en ITT et chez les patients avec une expression de PD-L1 > 1%.

Deux groupes: ITT et PD-L1 > 1%

Au total, 709 patients ont été inclus dont 282 étaient avec un taux d'expression de PD-L1 > 1%. Les résultats avec un suivi à 31,6 mois sont impressionnants dans le groupe de patients avec un taux d'expression de PD-L1 > 1%, avec une survie médiane sans maladie de 52,6 mois sous nivolumab vs 8,4 mois sous placebo (HR = 0,52) et une survie médiane sans métastases à distance non atteinte sous nivolumab vs 20,7 mois sous placebo (HR = 0,58).

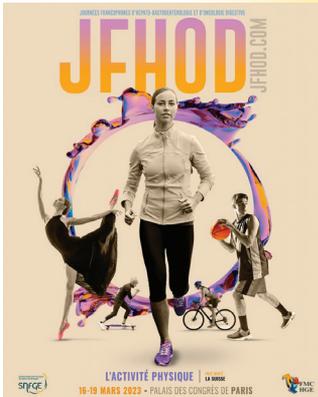
En ITT, la survie médiane sans maladie est de 22 mois sous nivolumab versus 10,9 mois sous placebo (HR = 0,71).

La survie médiane sans métastases à distance est de 47,1 mois vs 28,7 mois (HR = 0,74). Le bénéfice est acquis dans la plupart des sous-groupes spécifiés, à savoir pour un âge < 65 ans ou ≥ 65 ans, un sexe masculin ou féminin, un score ECOG PS de 0 ou 1 etc. Le résultat est également indépendant du statut pathologique (pT0-2, pT3, pT4a). Aucun nouveau signal de sécurité n'est enregistré par rapport à l'analyse intermédiaire.

Un bénéfice confirmé à 31 mois

Ces données confirment tout le bénéfice du nivolumab sur le long terme. Dans la population en ITT, la survie médiane sans maladie est quasiment doublée. Dans la population de patients avec un taux d'expression de PD-L1 > 1%, elle est six fois plus élevée que celle du bras placebo. ■

Référence:
1. Galsky MD, et al. ASCO GU 2023 ;#LBA443



JOURNÉES FRANCOPHONES
D'HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE
ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE



Cancer colique avancé et COVID-19: la pandémie a-t-elle augmenté le risque?

Cette étude¹ revient sur la période de confinement due au COVID-19 et à son impact sur le dépistage systématique du cancer colorectal et les traitements chirurgicaux des patients. Ces cancers ont-ils progressé du fait de la réduction des activités hospitalières? La réponse pour les années 2020 et 2021 par rapport à 2018.

Un total de 93.647 patients a été sélectionné dont 53.708 dans un groupe contrôle (période de janvier 2018 à février 2020), 20.642 dans un groupe 2020 (mars 2020 à décembre 2020) et 19.297 dans un groupe 2021 (janvier 2021 à septembre 2021).

Le critère primaire est un score composite défini par au moins un des marqueurs de gravité du cancer: présence

de métastases, traitement néoadjuvant, résection hépatique associée, chimiothérapie adjuvante.

Une année 2020 critique

Davantage de traitements néo-adjuvants ont été administrés dans les groupes 2020 (8,1%) et 2021 (7,3%) par rapport au groupe contrôle (6,3%).

Le taux de résections urgentes a augmenté significativement en 2020 et 2021 avec 15,6% et 14,5% vs 14,5% dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) tout comme le taux de stomies avant résection avec 4,7% en 2020, 4,1% en 2021 vs 3,9% dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).

Le taux de cancers avancés a augmenté significativement surtout dans le groupe 2020 avec 42,8%, un peu moins dans le groupe 2021 avec 40,9% vs 40,3%.

Après ajustement, l'année 2020 est un facteur de risque de cancers avancés avec un OR = 1,10.

Les autres facteurs de risque sont un score de morbidité élevé, un score de risque de fragilité faible, une malnutrition et une résection urgente.

La conclusion est que la pandémie et l'arrêt de l'activité hospitalière sont à l'origine d'une aggravation des stades des cancers colorectaux en 2020. ■

«La pandémie et l'arrêt de l'activité hospitalière sont à l'origine d'une aggravation des stades des cancers colorectaux en 2020.»

Référence:

1.Challine A, et al. JFHOD 2023;#007



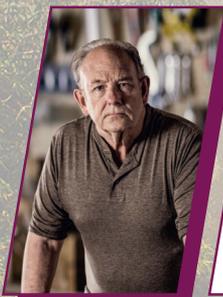
Breast cancer

- gBRCA1/2-mutated high risk HER2-negative early BC
- gBRCA1/2-mutated locally advanced or metastatic HER2-negative BC



Ovarian cancer

- 1L BRCA1/2-mutated advanced high-grade epithelial OC (FIGO III or IV)
- 1L HRD-positive advanced high-grade epithelial OC in combination with bevacizumab
- platinum-sensitive recurrent high-grade epithelial OC



Prostate cancer

- BRCA1/2-mutated metastatic CRPC
- mCRPC in combination with abiraterone and prednisone/ prednisolone for the treatment of adult patients with mCRPC



Pancreatic cancer

- 1L gBRCA1/2-mutated metastatic pancreatic adenocarcinoma



Carence en Mg: une «pandémie» méconnue?

Madame Y, âgée de 76 ans, se présente aux Urgences pour tremblements invalidants et déclin progressif. Depuis quelques jours, en effet, elle est incapable d'avancer sans cadre de marche, présente une douleur du mollet gauche et constate une aggravation de ses troubles mnésiques. Elle est très fatiguée. En l'interrogeant, on apprend qu'elle a été victime d'une chute un mois auparavant et présente des crises d'angoisse depuis lors.

Dr A.M. Bilas

Parmi les antécédents, on relève:

- Des troubles de l'équilibre et de la marche depuis 2009, ayant fait l'objet de plusieurs investigations en CHU, sans cause définie; c'est à cette occasion qu'un syndrome parkinsonien a été mis en évidence. Un traitement par L-dopa a été initié depuis lors, sans grand succès. En consultant le dossier neurologique de la patiente, nous constatons que le diagnostic initial de maladie de Parkinson est remis en question.
- Légers troubles cognitifs
- HTA
- Hypothyroïdie post-thyroïdectomie totale

Traitement à domicile

- Bisoprolol 1.25 mg
- Prolopa 100/25 mg x3
- Oméprazole 20 mg x1
- L-thyroxine 75 µg x1
- Asaflow 80 mg x1
- Supplémentation vitamino-calcique

Examen clinique

Les paramètres sont normaux, le BMI est à 25,05 kg/m² en présence d'une amyotrophie généralisée mais la tonicité est conservée. La patiente est bien orientée dans le temps et l'espace, cohérente mais son discours présente quelques imprécisions et oublis. L'auscultation trouve de légers râles

sibilants et quelques ronchi diffus et l'examen abdominal est banal. Signe de Homans négatif bilatéralement.

Il existe des tremblements de repos des 2 membres supérieurs, à prédominance gauche. Pas de roue dentée, même après sensibilisation. La marche n'est pas testée d'emblée, la patiente refusant de se verticaliser.

La biologie à l'admission montre essentiellement un magnésium sérique indosable, une hypokaliémie à 3.0 mmol/l et une hypocalcémie totale à 1.7 mmol/l. La 25-OH-vitamine D est à 36 µg/l, la PTH normale basse à 11 ng/l. Très discret syndrome inflammatoire aigu avec CRP à 10.5 mg/l. Hormis une hypercholestérolémie totale à jeun légèrement au-dessus de la norme, le reste des résultats est normal.

L'imagerie décrit une arthrose lombaire diffuse. Au niveau cérébral, leucoaraiose des centres ovales (IRM de 2021: leucoencéphalopathie d'origine vasculaire ++).

L'écho-doppler recherchant une thrombophlébite du membre inférieur gauche est négatif.

Un Mini Mental State Examination est réalisé en début de séjour, coté à 22/30.

La magnésurie de 24h se révèle basse.

Sur le plan thérapeutique, la patiente a été suppléée en magnésium, d'abord par voie intraveineuse avec relai per os après 3 jours, ainsi qu'en potassium. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), dont l'indication n'était pas claire, sont arrêtés. La patiente est soumise à un programme de revalidation à la marche, difficile à mettre en place au début (accès de panique). Mme Y reconnaissant que son alimentation est de piètre qualité, une information diététique est prodiguée, précisant notamment les aliments riches en Mg.

L'examen clinique de **la neurologue**, réalisé 2 semaines après l'admission, ne trouve plus de tremblement, pas de roue dentée, pas d'amimie. Notre consœur conclut qu'une origine vasculaire aux symptômes n'est pas exclue mais que la patiente présentait essentiellement un syndrome post-chute.

L'évolution en cours d'hospitalisation est spectaculaire avec amélioration de la marche (récupération d'une autonomie complète) mais aussi sur les plans cognitif et psychologique. Nous concluons en des symptômes (troubles de la marche, tremblements) d'origine multifactorielle: composante vasculaire probable, hypomagnésémie très sévère d'origine alimentaire, syndrome post-chute, déconditionnement, sarcopénie et polyarthrose.

Les troubles du métabolisme du magnésium

Notre corps contient entre 20 et 30 grammes de magnésium (Mg), cation essentiel impliqué dans de très nombreuses réactions biochimiques aux multiples répercussions cliniques.

L'absorption intestinale, qui concerne 20 à 60% du Mg ingéré, nécessite une acidité gastrique suffisante; elle combine un transport transcellulaire actif saturable (par le canal TRPM6/7: *transient receptor potential ion channels*) et un passage paracellulaire passif qui permet une augmentation de l'absorption lorsque les apports augmentent.

Le magnésium plasmatique circule sous forme liée aux protéines (25-30%), complexée aux phosphates ou libre ionisée (Mg⁺⁺).

Environ 70% du Mg⁺⁺ plasmatique sont filtrés au niveau glomérulaire dont 90-95% sont réabsorbés. Le tubule contourné proximal en réabsorbe 10-30% alors que 40-70% le sont par l'anse ascendante de Henlé via des protéines de la jonction serrée (claudines 16 et 19). C'est cependant le tube contourné distal qui définit la concentration urinaire finale en Mg⁺⁺: il constitue le site clé de la réabsorption active grâce au canal TRPM6.

La réabsorption rénale est inhibée par l'hypermagnésémie mais aussi par les diurétiques thiazidiques, les diurétiques de l'anse, certains anti-



biotiques, les corticoïdes et d'autres conditions telles que l'acidose métabolique, la glucosurie, l'hypercalcémie ou l'ingestion d'alcool. L'hypomagnésémie stimule la réabsorption rénale.

Dans les conditions physiologiques, 60-65% du Mg corporel total sont stockés au niveau osseux. La teneur intracellulaire varie selon le type de cellule, le Mg intracellulaire se trouvant essentiellement au niveau musculaire.

Les échanges entre les compartiments intra- et extracellulaires sont caractérisés par une entrée lente et progressive dans la cellule, dépendant de multiples régulations, alors que la sortie de Mg de la cellule est rapide, permettant de maintenir une magnésémie relativement stable.

De ce fait, **la magnésémie reflète mal le taux intracellulaire de Mg** et l'apport en Mg ne permet pas de

normaliser instantanément le statut cellulaire.

Rôles physiologiques du Mg

Le Mg est activateur et cofacteur de très nombreuses enzymes. Il intervient dans de multiples processus métaboliques tels que les biosynthèses et le métabolisme énergétique.

L'ATP se lie en effet aux ions Mg⁺⁺ pour composer des formes biologiquement fonctionnelles, les complexes ATP-Mg permettant le transfert d'ATP mitochondrial vers le cytosol.

Le Mg est second messenger dans différentes voies de signalisation cellulaire et participe aux transductions nécessitant des kinases. Il a également un rôle structural pour différentes enzymes tels que les ADN et ARN polymérasés.

Une autre de ses fonctions essentielles est la stabilisation membranaire, permettant le maintien du potentiel électrique: il est indispensable pour la relaxation musculaire et, dans les tissus nerveux, pour la neurotransmission.

«Le Mg intervient dans de multiples processus métaboliques tels que les biosynthèses et le métabolisme énergétique.»

Tableau 1. Teneur des aliments en Mg.

Aliment	Teneur en Mg (mg/100g)
Algue verte (laitue de mer) déshydratée, séchée	2500-2800
Germe de maïs/blé	550/400
Cacao (poudre)/chocolat noir (70%)	410-500/110-200
Bigorneaux, bulots	400
Graines de lin/ tournesol/chia/sésame	390/360/335/320-350
Café soluble	350
Noix/Noix du Brésil/Noix de cajou/Noix de Pécan	130/220-370/160-290/125
Son d'avoine	150-235
Pois cassé/Haricot sec	300/140
Sarrasin	230
Amande/Noisette	230-270/90-165
Pignon de pin	230
Tomate séchée	190-200
Arachide	180
Pain aux céréales/pain de seigle	180/110
<u>Eaux minérales (en mg/l):</u>	
Rozana	160
Hépar	120
Badoit	80
Contrex	75
Quézac	69
Courmayeur	68
San Pellegrino	50

Les apports journaliers recommandés en Mg sont de l'ordre de 6 mg/kg/j, soit 300 mg/j pour les femmes adultes, 350 mg/j pour les hommes. Les besoins varient selon le sexe, le poids, l'âge et certaines conditions spécifiques. Les aliments riches en Mg, outre l'algue verte séchée ou déshydratée, sont essentiellement les oléagineux (sous forme de germe, graine, fruit sec), le cacao et certaines eaux minérales (Tableau 1).

Il est important de mentionner que les aliments industriels sont généralement pauvres en Mg assimilable de par la présence de nombreux ingrédients phosphatés complexant Mg⁺⁺. Il est aussi possible que les cultures intensives appauvrissent en Mg les aliments qui en sont issus. Malgré ces diverses sources alimentaires, beaucoup n'atteignent pas leurs besoins nutritionnels: jusqu'à

70% de la population pourrait être carencée en Mg.

L'hypermagnésémie

Rarement d'origine endocrinienne (insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie, phéochromocytome), elle se rencontre essentiellement dans l'insuffisance rénale aiguë ou lors d'excès d'apport, particulièrement en cas d'insuffisance rénale chronique (défaut d'excrétion urinaire). Les excès d'apports sont souvent d'origine iatrogène (traitement de l'éclampsie, laxatifs riches en Mg, supplémentation non contrôlée...).

L'hypermagnésémie se manifeste généralement par une faiblesse musculaire ou des paresthésies. Pour des valeurs > 2 mmol/l, on peut constater une hyporéflexie (voire une aréflexie), une sédation (pouvant aller jusqu'au

coma), une hypotension, une hypoventilation. Des valeurs > 6 mmol/l peuvent conduire à une bradycardie voire à un arrêt cardiaque. Le traitement est étiologique.

L'hypomagnésémie

Diagnostic étiologique

Bien que la cause la plus fréquente soit le déficit d'apports, on ne négligera pas la recherche d'une néphropathie avec fuite urinaire de Mg en mesurant la fraction d'excrétion du Mg (FEMg) sur échantillon d'urines fraîches ou la magnésurie de 24h (moins sensible/spécifique).

$$FE_{Mg} = \frac{[Mg^{2+}]_U \times [Cr]_{PI}}{(0,7 \times [Mg^{2+}]_{PI}) \times [Cr]_U} \times 100$$

Certaines maladies génétiques rares conduisent en effet à une hypomagnésémie profonde et résistante en présence d'une hypermagnésurie. On se rappellera aussi que les diurétiques de l'anse et thiazidiques ainsi que la consommation d'alcool favorisent l'excrétion urinaire du Mg ultrafiltré.

En cas de doute, la capacité de concentration du Mg plasmatique ultrafiltrable peut être mesurée lors d'un test de charge intraveineuse qui permet de révéler des formes frustrées d'hypomagnésémie non reconnues par la mesure de FEMg.

Une autre cause d'hypomagnésémie non négligeable et intervenant au niveau de l'absorption digestive (notamment par une probable modification du microbiome intestinal) est l'usage chronique des IPP.

La méta-analyse de Srinutta¹ portant sur plus de 130.000 patients, confirme cette association avec un odd ratio combiné non ajusté de 1,83 et ajusté de 1,71 et une relation dose-réponse.

Enfin, l'hypomagnésémie peut aussi être due à des pertes intestinales:

Tableau 2. Manifestations cliniques possibles de l'hypomagnésémie.

Manifestations cardiovasculaires

- Arythmie supraventriculaire
- Arythmie ventriculaire
- Torsade de pointe
- Sensibilité à la digitaline

Manifestations neuromusculaires

- Crampes (++) si déficit aigu)
- Spasmes
- Fasciculations
- Mouvements anormaux

Manifestations neurologiques

- Vertiges
- Convulsions

Manifestations psychiatriques

- Apathie
- Dépression
- Troubles du comportement
- État psychotique

diarrhée, malabsorption, intestin court, fistule, rares causes génétiques.

Manifestations de l'hypomagnésémie

La multiplicité des rôles physiologiques du Mg explique qu'une carence se manifeste de façons multiples et variées (Tableau 2).

A l'examen clinique, on peut mettre en évidence un signe de Chvostek, de Trousseau, des fasciculations, un tremor ou un nystagmus.

Sur le plan biochimique, une hypomagnésémie entraîne une augmentation de la sécrétion du K⁺ au niveau de l'anse ascendante de Henlé et du tubule collecteur. L'hypokaliémie est alors réfractaire à la substitution en K⁺ et nécessite la correction de la magnésémie.

Selon une hypothèse récente, l'hypomagnésémie serait responsable d'une majoration de la réponse inflammatoire², celle-ci permettant d'expliquer l'association avec une augmentation du risque de développer plusieurs maladies telles que l'HTA, l'insuffisance cardiaque, la maladie coronarienne et la mort subite d'origine cardiaque, le diabète de type 2, l'AVC ischémique, l'insuffisance rénale chronique. Une association est également trouvée entre hypomagnésémie et la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique, le syndrome anxieux et la dépression nerveuse, les troubles du comportement, l'état psychotique, la démence d'Alzheimer et même la forme sévère de la Covid-19.

Si nous disposons de nombreuses études observationnelles associant significativement l'hypomagnésémie et ces diverses pathologies/syndromes, nous manquons malheureusement d'études contrôlées randomisées en double aveugle sur l'effet de la supplémentation en Mg, portant sur de grands échantillons et menées rigoureusement.

Nous citons cependant une étude prospective³ portant sur 9.820 participants suivis pendant une durée médiane de 8,7 ans et confirmant qu'un faible taux de magnésium sérique (< 0,80 mmol/l) est associé à un risque accru de mortalité coronarienne et de mort subite cardiaque (risque relatif (RR) 1,36 et 1,54 respectivement) et dans laquelle une augmentation de la magnésémie de 0,1 mmol/l était associée à un RR de mortalité coronarienne de 0,82.

Le Mg alimentaire a aussi montré un potentiel effet protecteur sur chacune des composantes du syndrome métabolique avec une relation dose-réponse en forme de U⁴, indiquant que dans ce domaine aussi, l'excès nuit en tout.

Enfin, la supplémentation en Mg pourrait réduire de manière significative différents marqueurs inflammatoires, en particulier les taux sériques de CRP et de NO⁵.

Plusieurs études se sont attardées sur la relation entre magnésémie et **performance physique**. On comprend aisément que les besoins en Mg augmentent à mesure que le niveau d'activité physique augmente. Chez l'animal, il a été montré que le Mg pourrait améliorer la disponibilité du glucose dans le muscle, le sang et le cerveau et réduire l'accumulation musculaire de lactate. Chez l'homme, des études transversales ont montré une association entre statut en Mg et performance musculaire dans les exercices aérobies et anaérobies, la carence étant associée à une plus faible capacité d'endurance et à un métabolisme énergétique moins efficace.

Dans des petites études d'intervention, la supplémentation en Mg a entraîné des améliorations des indices fonctionnels, de la force musculaire, de la vitesse de marche et a réduit le temps passé au fauteuil chez les femmes âgées.

«On comprend aisément que les besoins en Mg augmentent à mesure que le niveau d'activité physique augmente.»



cardiovasculaire. Le lien pourrait être une majoration de la réponse inflammatoire chronique. ■

Sources:

1. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17788. doi: 10.1097/MD.00000000000017788. PMID: 31689852; PMCID: PMC6946416.
2. Arancibia-Hernández YL, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. Magnesium (Mg²⁺) Deficiency, Not Well-Recognized Non-Infectious Pandemic: Origin and Consequence of Chronic Inflammatory and Oxidative Stress-Associated Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2023 Feb 1;57(S1):1-23. doi: 10.33594/000000603. PMID: 36722148.
3. Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 22;5(1):e002707. doi: 10.1161/JAHA.115.002707. PMID: 26802105; PMCID: PMC4859391.
4. Jiao Y, Li W, Wang L, Jiang H, Wang S, Jia X, Wang Z, Wang H, Zhang B, Ding G. Relationship between Dietary Magnesium Intake and Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2022 May 11;14(10):2013. doi: 10.3390/nu14102013. PMID: 35631154; PMCID: PMC9144620
5. Veronese N, Pizzol D, Smith L, Dominguez LJ, Barbagallo M. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Feb 5;14(3):679. doi: 10.3390/nu14030679. PMID: 35277037; PMCID: PMC8838086

Traitement

Le préalable est l'enquête alimentaire et le conseil diététique. Dans la mesure du possible, on arrêtera les IPP et des diurétiques. En cas de besoin, une supplémentation adéquate sera administrée, par voie intraveineuse si nécessaire, le plus souvent par voie orale. Différents sels de Mg sont proposés sur le marché dont la biodisponibilité peut varier.

Enfin, certains patients sélectionnés peuvent bénéficier de l'introduction d'un diurétique d'épargne potassique.

Que retenir?

- Le Mg⁺⁺ est un ion indispensable et devrait être systématiquement dosé, au même titre que le sodium ou le potassium.
- En cas d'hypomagnésémie, une FE_{Mg} urinaire augmentée ou une hypermagnésurie de 24h traduit un défaut de réabsorption rénale.
- La magnésémie reflète mal la teneur intracellulaire en Mg et peut être normale en cas de carence.
- L'hypomagnésémie est associée à un risque accru de multiples maladies et syndromes ainsi qu'à la mortalité

TRIPLEXAM®

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

SERVIER
moved by you

Immobilisation post-orthopédie: HBPM, aspirine ou AOD?



La récente parution des résultats de l'étude PREVENT CLOT dans le NEJM pourrait enfin faire rentrer l'aspirine comme traitement préventif des thromboses veineuses profondes (TVP) en orthopédie dans les recommandations européennes. Mais tous les patients ne seraient pas éligibles et la place des anticoagulants oraux directs (AOD) devra encore être définie.

Dr I. Catala

La question revient régulièrement sur le devant de la scène depuis des années. Quel est le meilleur traitement préventif des thromboses veineuses profondes en orthopédie avec alitement ou immobilisation? En pratique, en Europe, les HBPM restent la prescription de référence. Pourtant aux Etats-Unis, dès 2008, l'*American Academy of Orthopedic Surgeons* propose l'utilisation de l'aspirine en préventif chez certains patients dans des situations peu pro-thrombogènes. En 2012, c'est au tour de l'*American College of*

Chest Physicians (ACCP)¹ d'emboiter le pas et d'émettre des recommandations de grade 1B situant l'aspirine au même rang que l'héparine en thromboprophylaxie après pose de prothèse totale de hanche ou de genou ou de fracture du fémur.

Qu'en est-il en Europe? En 2018, les recommandations européennes sur la prophylaxie thromboembolique veineuse en périopératoire ont également laissé une place à l'aspirine dans les mêmes indications^{2,3}. Ceci en grande

partie grâce à l'essor de la chirurgie ambulatoire et de la récupération rapide après chirurgie (RRAC ou *fast-track surgery*) qui, en raccourcissant la période de récupération, abaisse fortement le risque d'accident TVP.

Fractures à haut risque thrombogène

Donc, à ce jour, des études ont démontré l'efficacité de l'aspirine pour la thromboprophylaxie après une arthroplastie totale, mais qu'en est-il après une chirurgie orthopédique à la fois à haut risque de saignement et à haut risque thrombotique? Pour étayer cette question, le *Major Extremity Trauma Research Consortium* (METRC qui regroupe 300 chercheurs en orthopédie)⁴ a enrôlé dans un essai randomisé et pragmatique 12.211 patients (6.101 dans le bras aspirine et 6.110 dans le bras HBPM) dans 21 sites hospitaliers qui présentaient des fractures des extrémités traitées par voie chirurgicale ou des fractures pelviennes/acétabulaires (opérées ou non). Plus de 75% des patients de l'étude étaient classés comme présentant un risque élevé de TVP selon le score de risque

«Même si une thrombose veineuse profonde n'est évidemment pas aussi grave qu'un décès par embolie pulmonaire, ce n'est pas un événement sans conséquence car elle peut conduire à un syndrome post-thrombotique.»

de Caprini. Les résultats de l'étude PREVENT CLOT ont eu l'honneur du *New England Journal of Medicine*.

Après traitement chirurgical d'une fracture, 12.211 patients (âgés en moyenne de 44,6 ans) ont été randomisés pour recevoir deux fois par jour 81 mg d'aspirine soit de l'énoxaparine. Des antécédents de thromboembolie veineuse (TEV) et de cancer étaient signalés dans respectivement 0,7 et 2,5% des cas.

En moyenne, les participants ont bénéficié de 8,8 doses de thromboprophylaxie à l'hôpital, avant de se voir prescrire un traitement pour 21 jours à leur sortie. Le critère d'évaluation primaire était le décès toutes causes confondues après 90 jours. Quant aux critères d'évaluation secondaires, il s'agissait des embolies pulmonaires non fatales, des TEV et des complications hémorragiques.

Durant les 90 jours de suivi, 47 des 6.101 patients (0,78%) sont décédés dans le groupe aspirine et 45 des 6.110 patients (0,73%) dans le groupe HBPM ($p < 0,001$ pour la non-infériorité). L'analyse par tranche d'âge montre que cette différence est non significative chez les moins de 60

ans (0,02, 95% CI, -0,21 à 0,25) tout comme chez les plus âgés (0,16, 95% CI, -0,94 à 1,25). Le risque de décès par embolie pulmonaire était aussi similaire dans les deux bras de l'étude.

Une TVP est survenue chez 2,51% des patients du groupe aspirine (141 patients) et chez 1,71% des patients du groupe HBPM (103 patients) (différence, 0,80%; intervalle de confiance à 95%, 0,28-1,31%). Il s'agissait majoritairement de TVP distales dont une proportion importante n'a pas été traitée (phlébites très distales). Ces événements ont eu lieu entre le 7^{ème} et le 35^{ème} jour après la randomisation (moyenne 16 jours).

L'incidence de l'embolie pulmonaire (1,49% dans chaque groupe) était similaire dans les deux groupes. La grande majorité des embolies pulmonaires est survenue dans les 7 jours suivant la mise sous traitement (de 3 à 22 jours).

Les auteurs ont aussi analysé des données de sécurité d'utilisation des traitements. Des événements hémorragiques sont survenus chez 834 patients (probabilité à 90 jours, 13,72%) dans le groupe aspirine et chez 869

patients (probabilité à 90 jours, 14,27%) dans le groupe héparine de faible poids moléculaire (différence, -0,54 point de pourcentage; IC à 95%, -1,78 à 0,69). Le délai médian de survenue d'un événement hémorragique était de 2 jours après la randomisation (1 à 4 jours) dans le groupe aspirine et de 2 jours après la randomisation dans le groupe héparine de bas poids moléculaire (1 à 3 jours). Des complications locales au niveau de plaie sont survenues chez 8 patients (probabilité à 90 jours, 0,13%) dans le groupe aspirine et chez 14 patients (probabilité à 90 jours, 0,23%) dans le groupe héparine de faible poids moléculaire (différence, -0,10 point de pourcentage; IC à 95%, -0,25 à 0,05). Des infections profondes du site opératoire sont survenues chez 103 patients (probabilité à 90 jours, 1,73%) dans le groupe aspirine et chez 93 patients (probabilité à 90 jours, 1,55%) dans le groupe héparine à faible poids moléculaire (différence, 0,18 point de pourcentage; IC à 95%, -0,28 à 0,64). La survenue d'autres événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes.

Dans un éditorial commentant l'étude, Matthew Costa⁵, de l'université d'Oxford, précise que «*même si une*

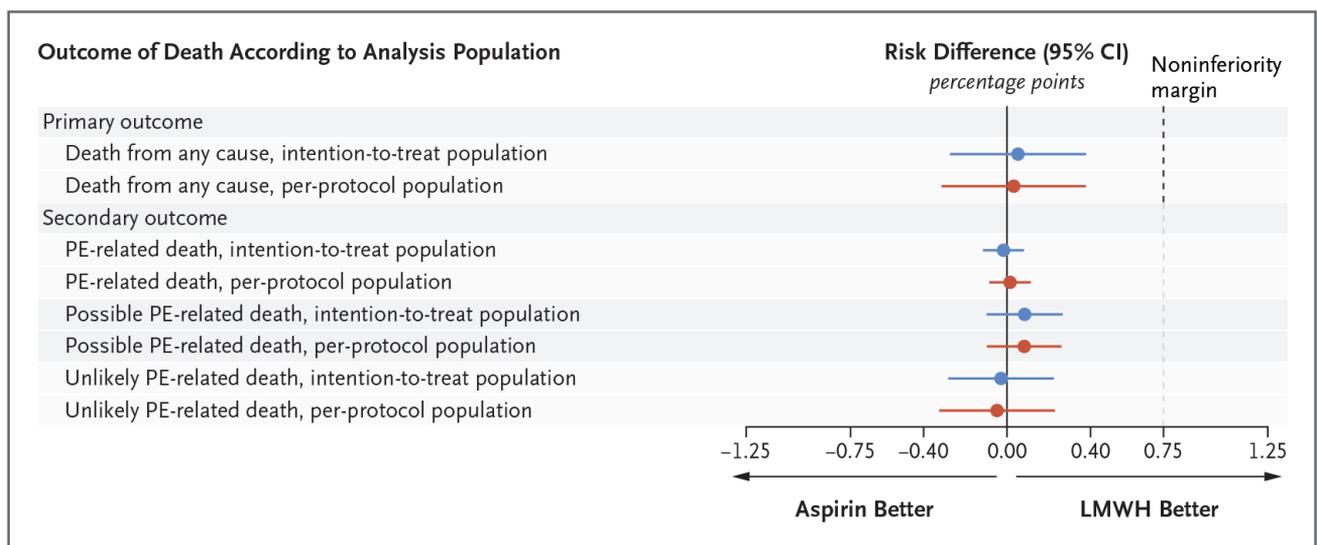


Figure 1. Estimated Difference in Death from Any Cause and Cause-Specific Death in the Intention-to-Treat and Per-Protocol Populations.

thrombose veineuse profonde n'est évidemment pas aussi grave qu'un décès par embolie pulmonaire, ce n'est pas un événement sans conséquence car elle peut conduire à un syndrome post-thrombotique.»

Parmi les limites de l'étude, on peut noter le relatif jeune âge des patients et le peu de comorbidités. C'est peut-être ce qui explique la différence entre ces résultats et ceux de l'étude CRISTAL⁶ publiés en 2022⁷ qui avaient conclu à un effet moindre de l'aspirine par rapport aux HBPM mais dans une population plus âgée, avec les patients obèses et avec une méthodologie différente (la randomisation a été faite par hôpital et non par patient).

Quid des AOD?

L'un des autres points qui devra être pris en compte dans la rédaction des nouvelles recommandations européennes qui sont en cours de révision (les dernières dataient de 2011) est l'arrivée dans le paysage thérapeutique des anticoagulants oraux directs (AOD). Dans une étude de non-infériorité (PRONOMOS) publiée en 2020 dans la *New England Journal of Medicine*⁸ par M Samama et coll. le rivaroxaban était plus efficace qu'une HBPM pour prévenir les TVP en cas d'immobilisation pour chirurgie orthopédique non majeure des membres inférieurs (c'est-à-dire excluant la pose de prothèse de hanche ou du genou ou les interventions pour fracture de hanche). Une TVP majeure est survenue chez 4/1.661 patients (0,2%) sous rivaroxaban versus 18/1.640 patients (1,1%) sous HBPM (RR = 0,25; IC 95% 0,09-0,75; p <0,001 pour la non-infériorité; p = 0,01 pour la supériorité) avec un taux similaire de saignements (1,1% et 1%, respectivement, pour les saignements majeurs ou les saignements clinique-

ment non majeurs; 0,6% et 0,7%, respectivement, pour les saignements majeurs).

A ce jour, aucune étude n'a permis de préciser l'éventuelle place de l'aspirine en préventif en comparaison avec les AOD chez des patients orthopédiques après intervention non majeure sur les membres inférieurs (fracture simple ou entorse grave plâtrée).

Les données sur l'aspirine en prophylaxie secondaire post TVP en comparaison avec les AOD peuvent donner une indication partielle néanmoins de la place de l'aspirine en comparaison avec les AOD. Dans l'étude CHOICE⁷, après 6 à 12 mois d'anticoagulation pour TVP, les patients ont été randomisés entre l'aspirine, le rivaroxaban 10 mg et le rivaroxaban 20 mg. Au cours du suivi, le rivaroxaban s'est montré nettement plus efficace que l'aspirine pour prévenir une récurrence thrombotique aux deux doses étudiées. Cependant, comparé à un placebo, l'aspirine réduit elle aussi le risque de récurrence. Il semblerait donc que l'aspirine à elle seule peut ne pas suffire lorsque le risque thrombotique d'un patient donné est relativement élevé.

Quel avenir pour la thromboprophylaxie en orthopédie?

Le régime thromboprophylactique le plus approprié aux patients subissant une chirurgie orthopédique majeure ou souffrant de fractures orthopédiques a fait l'objet de nombreux débats. L'étude randomisée PREVENT CLOT démontre la non-infériorité de l'aspirine par rapport à l'HBPM en termes de mortalité, mais avec un taux légèrement plus élevé de thrombose veineuse profonde. Alors que de nombreux spécialistes de la thrombose continuent de privilégier la thromboprophylaxie par HBPM, de

nombreux spécialistes de la chirurgie orthopédique et traumatologique y verront un soutien à l'aspirine en tant que traitement thromboprophylactique de première intention. Il est à noter que la population de cette étude était assez jeune (âge moyen de 45 ans). Une analyse plus poussée chez les patients plus âgés et ceux ayant déjà souffert d'une thromboembolie veineuse serait utile pour déterminer si l'HBPM est supérieure à l'aspirine chez ces patients présentant un risque thrombotique plus élevé.

Il est aussi souhaitable que les rédacteurs des recommandations européennes prennent en compte deux autres facteurs. D'une part, la compliance au traitement oral est bien meilleure qu'au traitement injectable. Et d'autre part, le coût des médicaments et actes associés (bilan biologique, soins par infirmières) est très en faveur d'un traitement oral (aspirine ou AOD). ■

Références :

- 1/ Geerts W et coll. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 10.1378/chest.08-0656.
- 2/ Afshari A et coll. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Executive summary. *Eur J Anaesthesiol*, 2018; 35: 77-83.
- 3/ Jenny JY et coll. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Aspirin. *Eur J Anaesthesiol*, 2018; 35: 123-129.
- 4/ Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC). Aspirin or low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after a fracture. *N Engl J Med.*, 2023; 388: 203-213.
- 5/ Costa M. Thromboprophylaxis after extremity member - Time for aspirin? *N Engl J Med.*, 2023; 388: 274-275.
- 6/ CRISTAL Study Group et coll. Effect of aspirin vs enoxaparin on symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing hip or knee arthroplasty: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*, 2022; 328: 719-727.
- 7/ Weiltz J et coll. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 10.1056/NEJMoa1700518
- 8/ Samama M et coll. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med* 2020; 382:1916-1925, 10.1056/NEJMoa1913808

«Il semblerait donc que l'aspirine à elle seule peut ne pas suffire lorsque le risque thrombotique d'un patient donné est relativement élevé.»



Vibrante Varsovie

Moins connue que d'autres capitales d'Europe de l'Est telles que Prague ou Budapest, souvent concurrencée sur ses propres terres par Cracovie, la capitale polonaise est pourtant une destination de choix. Elle séduira le voyageur amateur d'histoire, d'architecture, d'art, de gastronomie et d'animation. Alors bouclons nos valises, direction Varsovie!

Charles Hadrien

Pour se rendre jusqu'à la capitale polonaise, le plus simple demeure de prendre l'avion. Deux aéroports desservent la ville. L'aéroport de Varsovie-Chopin est assez proche du centre et accueille les grandes compagnies, tandis que Varsovie-Modlin abrite les compagnies à moindre coût, notamment Ryanair. Bon à savoir: ce deuxième aéroport est assez loin du centre, ce qui implique de compter entre trois quarts d'heure et une heure pour rejoindre le centre-ville, selon le mode de déplacement choisi.

Quand partir? Varsovie est sous l'emprise d'un climat continental, ce qui signifie que les hivers y sont plus rigoureux que chez nous, tandis que l'été peut être particulièrement chaud, en raison de l'absence de l'influence de la mer. C'est pourquoi les mois d'avril à juin, ainsi que septembre, sont une période idéale pour profiter de la ville, d'autant plus qu'elle comprend de nombreux parcs où il est agréable de se promener à la belle saison. Une autre option est de se rendre à Varsovie en décembre ou janvier, mais bien

emmitoufflé! Avec de la chance, vous pourrez voir la ville sous les flocons, et les décorations mises en place pendant les fêtes apportent beaucoup de couleurs.

Une ville à l'architecture hétéroclite

Durant la Seconde Guerre mondiale, la capitale polonaise a particulièrement souffert. En conséquence, beaucoup était à reconstruire après la fin des hostilités. Passée ensuite derrière le rideau de fer, la ville a été marquée par le joug soviétique. Enfin, depuis 2004 avec l'adhésion de la Pologne à l'Union européenne, la ville s'est pleinement ouverte sur le monde. Bénéficiant d'une économie très dynamique, de nombreuses compagnies internationales y ont implanté des bureaux.

Le résultat de cette histoire tourmentée est l'incroyable diversité architecturale de la ville. L'un des endroits qui incarnent le mieux cette richesse architecturale est peut-être la tombe du Soldat inconnu, en permanence sous



la garde de deux militaires. Située à l'extrémité du Jardin saxon, chaque côté de la place qui y fait face incarne une époque différente.

Le centre historique a été largement reconstruit à l'identique après la Seconde Guerre mondiale. Les maisons aux façades colorées sont organisées autour du Rynek, la place centrale, et l'ensemble de la cité est encerclée par une muraille. A une extrémité, se trouve la barbacane, tandis que l'autre côté de la vieille ville s'ouvre sur une vaste place, dominée par le palais royal. La visite des appartements royaux permet d'en apprendre davantage sur l'histoire de la Pologne, particulièrement au 18^e siècle. En-dehors de la vieille ville, le vieux Varsovie se prolonge sur plus d'un kilomètre le long de la Voie royale. En la suivant, vous verrez notamment les grilles de l'université, fondée il y a plus de deux siècles, et l'église Sainte-Croix, dans laquelle le cœur de Chopin est conservé.



Gastronomie polonaise

Le plat incontournable de la gastronomie polonaise est incontestablement l'assiette de pierogi. Il s'agit de raviolis, disponibles en une infinité de variétés: salés avec de la viande, du fromage, du chou, des champignons ou des légumes, ils existent également en version sucrée. Ils sont le plus souvent accompagnés de crème épaisse. La betterave entre également dans la composition de nombreux plats, et notamment du *borsch*. Par ailleurs, la saucisse polonaise est une institution.

En termes de boissons, la bière et la vodka sont à l'honneur. Du côté non alcoolisé, les Polonais sont friands d'infusions à base de fruits et épices, mais aussi de *Kompot*, boisson préparée à base de fruits secs, particulièrement consommée pendant les fêtes.

Pour déguster les *pierogi*, vous pouvez vous rendre chez *Zapiecek* (privilegiez l'établissement situé sur Nowy Swiat). Pour une pâtisserie, on vous recommande *Wedel* ou *Deseo*. Si vous êtes lassé de la cuisine polonaise, n'hésitez pas à vous rendre à l'excellent restaurant thaï, baptisé *Thaisty fort* à propos. Un peu excentré, mais très branché, le *Food Hall Browary* est également un excellent endroit pour manger un bout et boire un verre.

De Staline au Capitalisme

Après la Seconde Guerre mondiale, la Pologne a vécu pendant près de quarante-cinq ans sous domination soviétique. Toisant la ville de ses 231 mètres de hauteur, le Palais de la culture et de la science incarne cette période. Il est possible de monter (en ascenseur!) jusqu'à la plateforme panoramique, qui offre une vue à 360 degrés sur la ville. A proximité, jetez un coup d'œil au Prudential, autre édifice érigé dans les années trente et rebâti en style socialiste réaliste durant l'ère soviétique. Mais la roue de l'histoire tourne, et ces bâtiments sont désormais accompagnés de plusieurs buildings à l'occidentale, en particulier la Varso Tower. Inaugurée en 2022, il s'agirait du plus haut immeuble de l'Union européenne.

Au départ du Palais de la culture et de la Science, vous pouvez vous rendre vers le quartier juif. Plusieurs monuments y rendent hommage au destin tragique des Juifs polonais durant l'époque nazie. Quant au ghetto de Varsovie, la vie y a repris des droits sous l'époque soviétique, mais il en reste quelques fragments çà et là, qui laissent un sentiment glaçant à l'observateur. A proximité et dans un registre plus léger, même si vous n'êtes pas amateur de shopping, faites aussi un détour par *Złote Tarasy*, un centre commercial moderne à l'architecture intéressante.

Parcs et musées à foison

Varsovie est aussi une ville verte, où les parcs sont abondants. Le plus vaste d'entre eux est le parc *Łazienki*, où il



est très agréable de flâner à la belle saison. En prenant les transports publics, vous pouvez également gagner le palais *Wilanów*, dont les jardins valent le détour. Enfin, il est possible de se promener le long de la Vistule, le fleuve qui traverse la ville, que ce soit à pied, à vélo ou à trottinette électrique...

Si le mauvais temps est de la partie ou si vous êtes simplement adepte d'édification culturelle, de nombreux

musées s'offrent à vous. Les musées *Chopin* et *Marie Curie* sont assez connus et mettent tous deux à l'honneur deux des enfants prodiges du pays. On vous recommande également le musée de l'Insurrection de 1944. Dans un registre plus inattendu, il existe également un musée du néon, un musée *Apple*, ainsi qu'un musée de la vodka. En vous souhaitant une bonne visite et... *Zdrowie* (santé)! ■

Show

Maxime Gasteuil

Depuis son premier spectacle dans lequel il s'énervait contre le manque de bon sens de notre époque, Maxime Gasteuil a tout essayé pour se calmer: le yoga, les dîners entre potes, voyager jusqu'à Tulum... Mais c'est en quittant Paris et en retournant chez ses parents, à St-Emilion, qu'il a enfin compris pourquoi... Il ne se calmera jamais. Un vrai Retour aux Sources! Sachez que les critiques parlent d'un spectacle de grande qualité, bien écrit et bien mis en scène. L'artiste est drôle, émouvant et touchant: des éléments qui donnent envie et qui présagent d'une bonne soirée de rire et d'évasion comme on les aime.

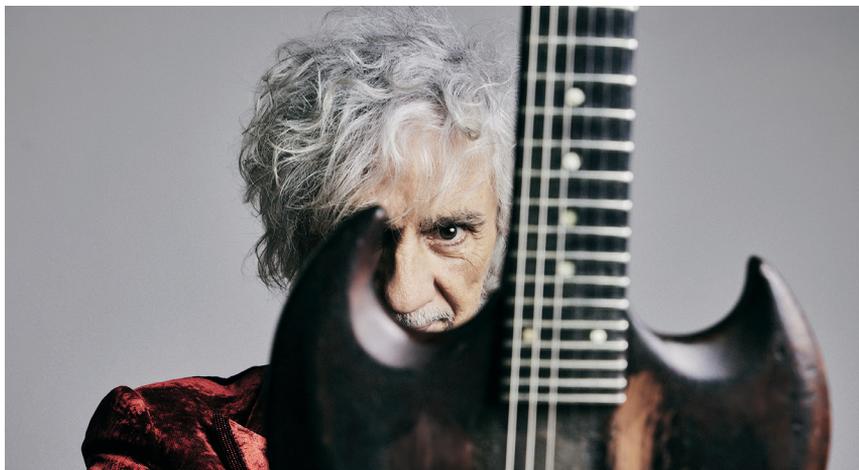
Samedi 10 juin 2023 au CHAPITO du Casino 2000. Ouverture des portes 19h30 - Show à 20h30 - Tarif: à partir de 35€ - www.casino2000.lu



Concert

Louis Bertignac

Louis Bertignac reste indissociable des grandes heures du groupe de rock français Téléphone avec Jean-Louis Aubert dans les années 80. Grand gui-



tariste, Louis Bertignac avait auparavant fait ses classes auprès de Jacques Higelin. Dans les années 2000 il produit plusieurs artistes dont Carla Bruni («*Quelqu'un m'a dit*») et Joyce Jonathan. Louis Bertignac a, depuis 2011, donné plus de 100 concerts dans des salles et festivals à l'occasion du Grizzly Tour recevant un accueil triomphal. Il sera de nouveau présent cet été dans les festivals en attendant la sortie de son prochain album ainsi qu'un DVD live prévus pour la fin de l'année 2023. On le retrouvera en novembre dans une série de concerts intimistes partout en France avant de démarrer une grande tournée des Zéniths en 2024. C'est un artiste attachant qui va tout donner!

Mercredi 15 novembre 2023 à Den Atelier - Ouverture des portes à 19h - Tarif : 51,60€.

Visite

Le circuit Wenzel

Ce circuit nous conduit à travers les plus de 1000 ans d'histoire de la ville de Luxembourg. Cet itinéraire a reçu son nom en souvenir de Wenceslas II (ou Wenzel), duc de Luxembourg de 1383 à 1419. Pendant son règne, une partie de la troisième enceinte, appelée justement mur de Wenceslas, a été érigée. Sur le terrain, l'itinéraire Wenzel est balisé et de nombreux pan-

neaux informent sur les curiosités de la capitale ainsi que sur son histoire. De nombreux bâtiments, évoquant l'histoire et l'architecture de la ville de Luxembourg, nous sont présentés grâce au circuit culturel et historique Wenzel qui nous conduit à travers les plus vieux quartiers de la ville. Le centre historique de la vieille ville et quelques-unes des fortifications ayant survécu aux ravages du temps ont été inscrits en 1994 par l'UNESCO sur la liste du patrimoine mondial. L'une des particularités de Luxembourg est ce mélange de nombreux styles architecturaux sur un espace confiné; mélange dû sans doute aux influences multiples des nombreuses souverainetés étrangères que le pays a vécues pendant les derniers siècles et qui ont laissé à chaque fois des traces de leur passage.

Tours guidés sur demande avec guide privé - Tél: +352 22 28 09 -79 guides@lcto.lu



Conseil scientifique

Début d'année fécond pour le Conseil scientifique du domaine de la Santé, qui a mis en ligne récemment son rapport d'activité 2022, ainsi qu'une série de recommandations.

A noter qu'en 2022, trois groupes de travail ont commencé leurs travaux:

- GT Coronaropathies
- GT Gériatrie
- GT Téléexpertise

Pour plus de détails, et pour savoir «qui fait quoi», tout se trouve dans le Rapport d'activité.

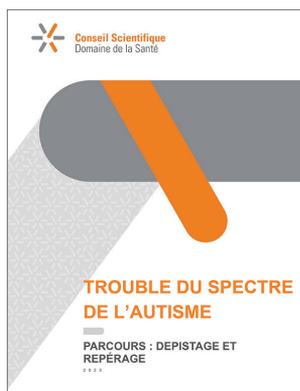
Ci-dessous la liste des nouvelles publications disponibles:

GT Autisme

- Trouble du spectre de l'autisme - Dépistage et signes précoces pour les professionnels de première ligne (2023)

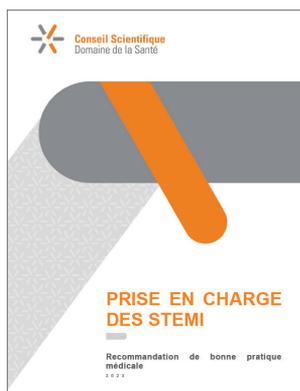


- Trouble du spectre de l'autisme - Parcours: dépistage et repérage (2023)



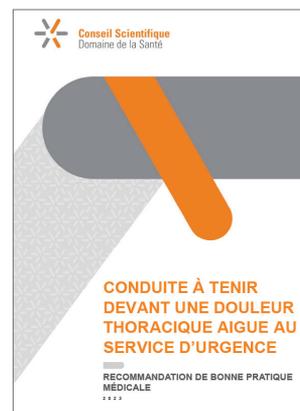
GT Coronaropathies

- Prise en charge des STEMI (2023)



GT Douleur thoracique

- Conduite à tenir devant une douleur thoracique aiguë au service d'urgence (2023)



GT Examens de laboratoire

- Le diagnostic biologique d'allergologie (2023)



GT Imagerie médicale

- Imagerie médicale: Radioprotection des patients (2023)

Lien direct: <https://conseil-scientifique-public.lu/fr/publications.html>

N°157 MAI 2023
Semper
LUXEMBOURG



Directeur général
Dr Eric Mertens
dmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

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

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul,

Ont collaboré à ce numéro
Dr A.M. Bilas, Dr I. Catala, Dr E. Grotent,
Ch. Hadrien

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

MAI 2023

Mardi 23 mai de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE

Thème: Situations aiguës en épilepsie
Orateur: Prof. Dr N. Gaspard (Hôpital Erasme, Bruxelles)
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

**Mardi 20 juin de 17h à 18h**
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE

Thème: Cas clinique
Orateur: Dr Ph. Kerschen (CHL - Neurologie)
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu



JUIN 2023

Mardi 6 juin de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE

Thème: Sclérose en plaques, grossesse et allaitement
Orateur: Dr M. Cescutti (CHL - Neurologie) ou Prof. Dr K. Hellwig (St. Josef Hospital, Bochum)
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

**Mardi 27 juin de 17h à 18h**
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE

Thème: Update Stroke
Orateurs: Prof. Dr D. Droste (CHL - Neurologie), Mme Ch. Keller (Präsidentin von Blétz a.s.b.l Luxembourg), Prof. Dr. Med. Matthias Maschke (Brüderkrankenhaus Trier)
Lieu: CHL - Amphithéâtre, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu



JUILLET 2023

Jeudi 15 juin
LA CONTRACEPTION – FORMATION SUR LE GUIDE «LET'S TALK ABOUT SEX !»

Orateur: Sandra Michely, chargée de projets au Cesas
Lieu: Planning familial, 6-10, rue de la Fonderie, L-1531 Luxembourg
Info: www.cesas.lu

Mardi 4 juillet de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE

Thème: Migraine, quoi de neuf?
Orateur: Dr M. Reiff (CHL - Neurologie)
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu



OCTOBRE 2023

Vendredi 16 juin
JOURNÉE PSYCHOLOGIE 2023

Thème: La place de l'humanité dans les soins
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

**Du vendredi 6 au samedi 7 octobre**
SPORTS TRAUMA MANAGEMENT COURSE: PITCH-SIDE CARE FOR MEDICAL AND PARAMEDICAL PROFESSIONALS (EN)

Info: www.chl.lu/www.sportkine.lu/www.slms.lu

Vendredi 16 et samedi 17 juin
16TH ECC CONGRESS (DIGITAL)

Info: www.slcardio.lu

Mercredi 11 octobre de 17h30 à 18h30
GESTION DE LA RÉCUPÉRATION ET CRYOTHÉRAPIE

Orateur: Prof. Ch. Hausswirth, PhD - Côte d'Azur University
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg
Info: www.chl.lu/www.lihps.lu

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

Des plantes contre les infections urinaires

Près de deux femmes sur trois connaissent au moins une infection des voies urinaires au cours de leur vie. Quant aux récurrences, elles sont très fréquentes et altèrent bien entendu la qualité de vie des femmes touchées. Pour enrayer les infections urinaires, des pistes naturelles existent.

Les mécanismes de l'infection

L'infection urinaire, en particulier chez la femme, est causée par la présence de bactéries dans les urines qui sont remontées par l'urètre. La majorité des infections vésicales est liée à *E. coli* qui fait partie de la flore intestinale physiologique et qui colonise le tractus urinaire. Cette bactérie est responsable de 75 à 90% des cystites.



La canneberge, une alternative naturelle

Aujourd'hui, l'option de première ligne pour traiter les infections des voies urinaires passe par l'utilisation d'antibiotiques, avec le risque d'effets secondaires tels que la fièvre, des éruptions cutanées, la diarrhée, des nausées, des vomissements, des maux de tête...

Connue de longue date pour ses propriétés antibactériennes, la canneberge a fait l'objet de nombreuses études scientifiques démontrant son efficacité. Des chercheurs ont pu mettre en avant la combinaison unique de composés naturels contenus dans les canneberges. Parmi eux, un type particulier de tannin a été identifié : la proanthocyanidine. Cette molécule contribuerait à empêcher les bactéries d'adhérer aux parois urinaires et de provoquer l'infection. D'autres composés, comme les oligosaccharides de xyloglucane, ont également des propriétés antibactériennes (contre *E. coli* en particulier). La canneberge renferme aussi différents types de flavonoïdes, de puissants antioxydants qui empêchent la fixation des bactéries d'origine digestive dans le système urinaire.

Un produit de santé adapté

Un produit de santé tel que Uriberry de la gamme Daisy soutient le confort urinaire féminin. Cette synergie de plantes (acérola, canneberge et bruyère) agit sur trois axes :

- **renforcer l'immunité** via la vitamine C sous forme naturelle,
- **contribuer à réduire l'adhésion de *E. coli* dans l'appareil urinaire** et à diminuer la charge bactérienne via l'extrait de canneberge,
- **contribuer aux fonctions d'élimination urinaire** via l'extrait de bruyère pour diminuer la charge bactérienne de la vessie.

L'extrait de canneberge utilisé dans cette formulation est standardisé et breveté. Il est issu du fruit entier (la pulpe, la peau, le jus et les graines) et plusieurs études scientifiques ont prouvé son efficacité (1-3). Il a notamment été démontré que cet extrait réduit la charge bactérienne et diminue l'adhésion d'*E. coli* *in vitro* (2,4).



Le matin avec un repas - 2-3 gél./jour

1. Fu Z. et al., "Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis". 2017 (DOI:10.3945/jn.117.254961)
2. Sengupta K. et al., "A Randomized, Double Blind, Controlled, Dose Dependent Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a proanthocyanidin Standardized Whole Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) Powder on Infections of the Urinary Tract". 2011 (DOI:10.2174/157340711795163820)
3. Vostalova J. et al., "Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection?" 2015 (DOI:10.1002/ptr.5427)
4. Gupta et al., "Cranberry Products Inhibit Adherence of P-Fimbriated *Escherichia Coli* to Primary Cultured Bladder and Vaginal Epithelial Cells". 2007 (DOI:10.1016/j.juro.2007.01.114)

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,5 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Diabète de type 2. Jardiance est indiquée chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique appropriée. L'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du produit. **Insuffisance cardiaque** Jardiance est indiquée chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Diabète de type 2. La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGé (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). **Insuffisance cardiaque** La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. **Toutes les indications** Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, cependant, il ne doit pas prendre une double dose le même jour. **Populations particulières** **Insuffisants rénaux** chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. En cas d'utilisation pour la réduction du risque cardiovasculaire, la dose de 10 mg d'empagliflozine, en association au traitement standard, devra être utilisée chez les patients présentant un DFGé inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (voir tableau 1). Sachant que l'efficacité de l'empagliflozine sur la réduction glycémique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, voire probablement absente en cas d'insuffisance rénale sévère, l'association à d'autres traitements anti-hypertenseurs devrait être envisagée en cas d'optimisation du contrôle glycémique. Les recommandations pour l'ajustement des doses en fonction du DFGé ou de la ClCr sont détaillées dans le Tableau 1. **Tableau 1. Recommandations pour l'ajustement des doses** **Indication : Diabète de type 2 DFGé [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min]** : **> 60 Dose journalière totale** : Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Chez les patients qui tolèrent 10 mg d'empagliflozine et nécessitent un meilleur contrôle glycémique, la dose peut être augmentée à 25 mg d'empagliflozine. **Indication : Diabète de type 2 DFGé [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min]** : 45 à < 60 **Dose journalière totale** : Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous Jardiance. **Indication : Diabète de type 2 DFGé [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min]** : 30 à < 45 **Dose journalière totale** : Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous Jardiance. **Indication : Diabète de type 2 DFGé [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min]** : < 30 **Dose journalière totale** : L'empagliflozine n'est pas recommandée. **Indication : Insuffisance cardiaque** (avec ou sans diabète de type 2) **DFGé [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min]** : **> 20 Dose journalière totale** : La dose journalière recommandée est de 10 mg d'empagliflozine. **Indication : Insuffisance cardiaque** (avec ou sans diabète de type 2) **DFGé [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min]** : **< 20 Dose journalière totale** : En raison de l'expérience limitée, l'empagliflozine n'est pas recommandée. * Voir rubriques 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2 du SPC. **Patients présentant un diabète de type 2 et une pathologie cardiovasculaire avérée**. Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec ou sans diabète de type 2, l'empagliflozine 10 mg peut être instaurée ou poursuivie jusqu'à un DFGé de 20 ml/min/1,73 m² ou une ClCr de 20 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse. Les données sont insuffisantes pour soutenir une utilisation chez ces patients. **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique « Effets indésirables »). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. **CONTRE-INDICATIONS** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** **Diabète de type 2** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Insuffisance cardiaque** Les études EMPEROR ont inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite (N = 3 726) ou préservée (N = 5 985) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentant un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preseved comprenait l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 11,4 %, placebo : 9,7 %). Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$) ou très rare ($< 1/10 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2. Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation** **Classe de système d'organe : Infections et infestations** Fréquent : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales, infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des uréapses) Rare : Faciite néorotale de la périérie (gangrène de Fournier) **Classe de système d'organe : Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent : Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) Fréquent : Soif Peu fréquent : Acidocétose diabétique **Classe de système d'organe : Affections gastro-intestinales** Fréquent : Constipation **Classe de système d'organe : Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent : Prurit (généralisé), Rash Peu fréquent : Urticaire, Angio-œdème **Classe de système d'organe : Affections vasculaires** Très fréquent : Hypovolémie **Classe de système d'organe : Affections du rein et des voies urinaires** Fréquent : Augmentation des mictions Peu fréquent : Dysurie Très rare : Néphrite tubulo-interstielle **Classe de système d'organe : Investigations** Fréquent : Augmentation des lipides sériques Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire, Augmentation de l'hématocrite* Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires * Voir rubrique 4.4 du RCP **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %) et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,3 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 6,5 %, placebo : 6,7 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés à une fréquence similaire chez les patients diabétiques traités par empagliflozine et par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 2,2 %, placebo : 1,9 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 2,3 %, placebo : 0,8 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,7 %, placebo : 0,7 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,9 %, placebo : 0,5 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (0,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatorie), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,1 %, placebo : 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg : 0,1 %, empagliflozine 25 mg : 0 %, placebo : 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimée chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimée (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFG s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFG moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aigües pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. **Augmentation des lipides sériques** Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion étaient respectivement, pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, de 4,9 % et 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol total, de 3,3 % et 3,6 % contre 0,4 % pour le HDL-cholestérol ; de 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et de 9,2 % et 9,9 % contre 10,5 % pour les triglycérides. **Augmentation de l'hématocrite** Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG Outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Modulo Site internet : www.notificatieeffetsindesirables.be / e-mail : zdr@afms.be - Luxembourg : - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg e-mail : pharmacovigilance@cms.etat.lu - Tél : (+352) 2478 5592 ou Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, e-mail : crrp@chr-nancy.fr - Tél : (+33) 3 83 65 80 5 / 67 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 73 D-52276 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/1930/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) EU/1/14/1930/016 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) EU/1/14/1930/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) EU/1/14/1930/009 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2022

Jardiance®
(empagliflozine)

LE POUVOIR D'EN FAIRE PLUS

2022

Remboursement dans l'HFmrEF & l'HFpEF



2021

Remboursement dans l'HFfrEF



2015

Remboursement dans le diabète de type 2



Référence : www.cns.public.lu **Abréviations** : HFmrEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite (FEVG 41%-49%) ; HFpEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVGs 50%) ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HFfrEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) PC-BE-10369 - 04/2023

Boehringer Ingelheim