

# Semper

LUXEMBOURG

## CONGRESS

Le printemps de la gastro-entérologie, entre MICI et intelligence artificielle

**Cas clinique:**  
Hématurie:  
insister tant que  
ce n'est pas clair

## URGENCES

Quelles exacerbations  
d'asthme traiter  
au cabinet?

## FOCUS



**Dr Myriam Cescutti**  
Sclérose en plaques:  
«Treat early,  
treat hard»

## RECHERCHE

«Nutri-Score»:  
vers un étiquetage nutritionnel  
harmonisé obligatoire?

## ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Nitze et son cystoscope

**Galápagos**



**Jyseleca**<sup>®</sup>  
filgotinib

**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 Humain<sup>1</sup> de type 6<sup>2-3</sup> 30 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain<sup>1</sup> de type 11<sup>2-3</sup> 40 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain<sup>1</sup> de type 16<sup>2-3</sup> 60 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain<sup>1</sup> de type 18<sup>2-3</sup> 40 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain<sup>1</sup> de type 31<sup>2-3</sup> 20 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain<sup>1</sup> de type 33<sup>2-3</sup> 20 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain<sup>1</sup> de type 45<sup>2-3</sup> 20 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain<sup>1</sup> de type 52<sup>2-3</sup> 20 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain<sup>1</sup> de type 58<sup>2-3</sup> 20 microgrammes. <sup>1</sup> Papillomavirus Humain = HPV. <sup>2</sup> 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. <sup>3</sup> Adsorbée 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 antéro-latérale 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 [accellulaire, 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 (≥ 1/1 000 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. 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 de déterminer 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 : Classes de systèmes d'organes / 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.

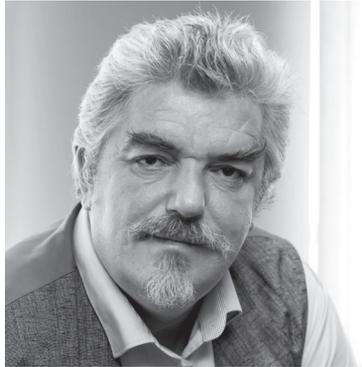
**Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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.notifierunefeffetindesirable.be](http://www.notifierunefeffetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Pays-Bas **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 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 du dernier renouvellement : 16 janvier 2020 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2023. 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 C'est aussi pour les garçons !

Gardasil® 9 est remboursé pour les garçons et les filles de 9 jusqu'à 20 ans inclus.



# Edito



## Pour que rien ne se perde

Comment ne pas dire des choses qui fâchent dans un Edito? Certainement pas en commentant l'actualité du moment, surtout lorsque l'on veut éviter les pronostics électoraux au Luxembourg, la réintégration des soignants non vaccinés et les projets de désintégration de Didier Raoult en France, ou - pire - les élucubrations sur la concomitance facétieuse des deux derniers.

Et si les mois de juin étaient frappés d'une malédiction des simultanités douteuses? En juin 2003, ainsi, tandis que l'OMS lève les alertes au SRAS à Hong-Kong puis à Pékin, histoire de ne pas faire de jaloux, en France la Cour de cassation confirme un non-lieu général dans l'affaire du sang contaminé. Voilà pour la santé, d'épidémies en épidémies, de procès en procès.

Le même mois de juin 2003, Vladimir Poutine, alors en grande odeur de sainteté, est en visite d'Etat en Angleterre. C'est la première visite d'un chef d'Etat russe depuis celle du tsar Alexandre II en 1874. Et pendant ce temps, six soldats britanniques perdent la vie près de Bassorah en Irak, quelques jours avant que les troupes américaines lancent, au nord de Bagdad, l'opération Crotale du désert.

Mais en juin 1993 déjà, Bill Clinton, qui nourrira cinq ans plus tard les chroniques coquines du Monicagate, ordonnait des frappes de missiles Tomahawk sur le centre-ville de Bagdad en représailles d'un complot d'assassinat de George H. W. Bush. Il y a trente ans, les Américains belligéraient encore en personne, mais le silence de leurs conquêtes (féminines) était déjà une affaire d'Etat.

...

# Edito

...

Vingt ans plus tôt, en 1983, année où votre serviteur s'apprêtait à entrer en Faculté de Médecine, le mois de juin est marqué au Chili par les *protestas* contre le pouvoir. Au programme: des concerts de casseroles. Eh oui, malgré son indiscutable talent inné pour emm..der les Français, en ambassadeur de la pataphonie le Président Macron ne peut se targuer d'avoir été un pionnier.

Plus loin encore, en 1973 - il y a un demi-siècle, on était en pleine politique de bonnes intentions et de réconciliation. La Russie - pardon, l'URSS, dans la foulée de la signature des accords SALT I de limitation des arsenaux nucléaires, cultive le dialogue, avec une visite officielle de Léonid Brejnev aux Etats-Unis puis en France pour parler de l'avenir de l'Europe, tandis que Willy Brandt est le premier chancelier allemand à faire une visite officielle en Israël.

Autant de symboles à une époque où l'on voudrait en Occident des Hommes d'Etat plutôt que des marchands d'armes.

*Dr Eric Mertens  
(et wikipédia, modestie oblige)*



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





**START XTANDI™ TO EXTEND SURVIVAL\*\***

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



**ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Xtandi - 80 mg film-coated tablets

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list of excipients, see section 6.1.3. **PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet, Xtandi - 40 mg film-coated tablets Yellow round - film-coated tablets, debossed with E 40. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Yellow oval - film-coated tablets, debossed with E 80. **4. CLINICAL PARTICULARS**

**4.1 Therapeutic indications** Xtandi is indicated for: - the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1), - the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy. **4.2 Posology and method of administration** Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer. **Posology** The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated. If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a  $\geq$  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 coumarin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5). **Renal impairment** Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. **Severe hepatic impairment** An increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution. The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. **Recent cardiovascular disease** The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months), New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)  $\geq$  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 Torsade de pointes prior to initiating Xtandi. Use with chemotherapy The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5); however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded. **Hypersensitivity reactions** Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, rash, or face, tongue, lip, or pharyngeal oedema, have been observed with enzalutamide (see section 4.8). Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) have been reported with enzalutamide. At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. Excipients This medicine contains less than 1 mmol sodium (less than 23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'. **4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischaemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.5% of enzalutamide-treated patients, 0.2% of placebo-treated patients and 0.3% in bicalutamide-treated patients. Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ( $\geq$  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 <sup>†</sup> Not known: posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	Common: ischaemic heart disease <sup>†</sup> Not known: QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Very common: hot flush, hypertension
Gastrointestinal disorders	Not known: nausea, vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: dry skin, pruritus Not known: erythema multiforme, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common: fractures <sup>†</sup> Not known: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain
Reproductive system and breast disorder	Common: gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Very common: asthenia, fatigue
Injury, poisoning and procedural complications	Very common: fall

\*Spontaneous reports from post-marketing experience. † As evaluated by narrow SMOs of 'Convulsions' including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death. ‡ As evaluated by narrow SMOs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischaemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. † Includes all preferred terms with the word 'fracture' in bones. **Description of selected adverse reactions** Seizure In controlled clinical studies, 24 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4403 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas four patients (0.2%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded. In the 9785-CL-0403 (JUPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (whereof 1.6% had a history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. **Ischaemic Heart Disease** In randomised placebo-controlled clinical studies, ischaemic heart disease occurred in 3.9% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.5% patients treated with placebo plus ADT. Fifteen (0.4%) patients treated with enzalutamide and 2 (0.1%) patients treated with placebo had an ischaemic heart disease event that led to death. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **België/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/ Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Afdeling Vigilantie / Division Vigilance Galilée/ Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL/BRUXELLES Postbus/ Boîte Postale 97 1000 BRUSSEL/BRUXELLES Madou Website/Site internet: [www.enbijwerkingmelden.be](http://www.enbijwerkingmelden.be)/[www.notifierunefnetindesirable.be](http://www.notifierunefnetindesirable.be) e-mail: [adr@agoo.be](mailto:adr@agoo.be) **Luxembourg/Luxemburg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél: (+352) 2478 5592 e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/13/846/002 (film-coated tablet 40 mg) EU/1/13/846/003 (film-coated tablet 80 mg) **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT 05/2022** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **Delivery Status:** subject to medical prescription.

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

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

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

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



# REACH BEYOND

with IMFINZI

## NOW APPROVED IN



**Unresectable  
stage III NSCLC<sup>1</sup>**



**Extensive  
stage SCLC<sup>2</sup>**

**NEW**



**Advanced  
hepatocellular  
carcinoma<sup>3</sup>**

**NEW**



**Advanced biliary  
tract cancer<sup>4</sup>**

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.

# Sommaire

8



## FOCUS

*Dr Myriam Cescutti*  
Sclérose en plaques:  
«Treat early, treat hard»

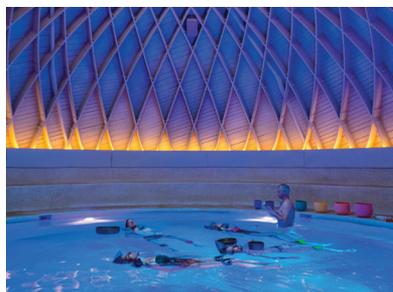
27



## CAS CLINIQUE

Il faut insister tant que  
ce n'est pas clair

38



## EVASION

La Maison Dôme

39

## SORTIES

12



## CONGRESS

Le printemps de la gastro-  
entérologie, entre MICI et  
intelligence artificielle

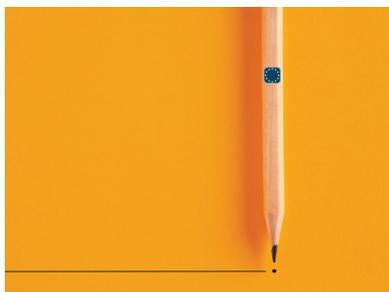
34



## RECHERCHE

Le «Nutri-Score»: vers un  
étiquetage nutritionnel  
harmonisé obligatoire en  
Europe?

40



## ERRATUM ET PRÉCISION

Cour européenne des droits  
de l'homme et euthanasie

20



## URGENCES

Quelles exacerbations  
d'asthme traiter au cabinet  
et lesquelles adresser aux  
urgences?

36



## ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Nitze et son cystoscope

41

## FLASH

- Saphnelo
- Natalisy
- Advagraft et Prograft

42

## AGENDA

# Sclérose en plaques: «Treat early, treat hard»

*Depuis la révision des critères de McDonald<sup>1</sup>, le diagnostic de la sclérose en plaques a évolué et un test positif pour les bandes oligoclonales peut se substituer au critère temps pour confirmer le diagnostic de la maladie. Parallèlement, les études ont montré que tout délai dans l'instauration du traitement se paie par un handicap 15 ans plus tard. Nous faisons le point avec le Dr Myriam Cescutti, neurologue au service de Neurologie du CHL (chef de service, Dr Stefan Beyenburg).*



©photo: Paul Fogenne

**Semper Luxembourg: Les patients traités selon l'approche échelonnée conventionnelle évoluent-ils moins bien que ceux à qui l'on propose une escalade rapide ou des DMT (disease modifying therapies) à haute efficacité en première intention?**

**Dr Myriam Cescutti:** Clairement. Sur la base des études à notre disposition, on voit la différence entre une approche attentiste, où la maladie qui évolue sans traitement, et une population où l'on traite précocement.

Précédemment, en fonction des critères diagnostiques, on intervenait plus tard. On attendait par exemple une deuxième poussée pour confirmer le diagnostic, considérant que le temps gagné sans traitement était un temps où le patient était plus libre. En réalité,

on constate que ce temps perdu n'est pas récupérable.

Aujourd'hui, nous avons véritablement changé notre fusil d'épaule et visons le long terme, car nous savons que plus tôt nous prenons en charge la maladie et l'inflammation sous-jacente, plus nous gagnons en termes de préservation de l'état fonctionnel du patient et de risque de handicap.

**Quel est l'élément qui en a fait prendre conscience?**

**Dr Myriam Cescutti:** L'élément qui a fait prendre conscience est l'observation des différences selon les pays, notamment selon les conditions de prise en charge. On a constaté qu'en traitant plus tôt, on réduit le niveau de handicap une quinzaine d'années plus tard. Ceci va de pair avec l'évolution des

## Bandes oligoclonales

Les bandes oligoclonales sont des immunoglobulines détectées de manière caractéristique dans le liquide céphalo-rachidien chez les personnes atteintes de SEP.

La présence de ces protéines indique une inflammation du SNC et constitue un facteur prédictif indépendant de rechute chez les personnes atteintes d'un syndrome clinique isolé.

Ainsi, selon les critères de McDonald 2017, un test positif pour les bandes oligoclonales peut suffire à remplir les critères de dissémination dans le temps, même si un patient ne présente des lésions évidentes qu'à un moment donné.

Référence: Thompson et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology vol. 17, issue 2, p162-173, feb. 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

«Plus tôt nous prenons en charge la maladie et l'inflammation sous-jacente, plus nous gagnons en termes de préservation de l'état fonctionnel du patient et de risque de handicap.»

critères diagnostiques de McDonald. Là où il fallait attendre une évolution dans le temps avec deux poussées, ce critère peut être rempli par la ponction lombaire, montrant la présence de bandes oligoclonales, qui permet de se substituer au critère temps traditionnel.

Dès le moment où, avec une seule poussée et plusieurs lésions à l'IRM - même sans d'autres éléments anamnestiques, la ponction lombaire montre des bandes oligoclonales, nous répondons aux critères et pouvons instaurer un traitement. Et c'est parce que l'on a constaté la différence entre les patients traités tôt et l'approche plus attentiste que cette modification des critères a été apportée.

### Quel est le bénéfice du traitement précoce?

**Dr Myriam Cescutti:** Le risque d'atteindre de manière irréversible un EDSS 4.0 augmente de 7,4% (95% CI: 4.8-10.1) pour chaque année de retard d'initiation d'un traitement<sup>2</sup>. Les patients qui ont commencé le traitement trois ans après l'apparition de la SEP ont atteint ce stade EDSS 4.0

plus tôt, avec un rapport de risque de 2,64 (IC à 95%, 1,71-4,08) par rapport aux patients qui ont commencé le traitement moins d'un an après l'apparition de la SEP.

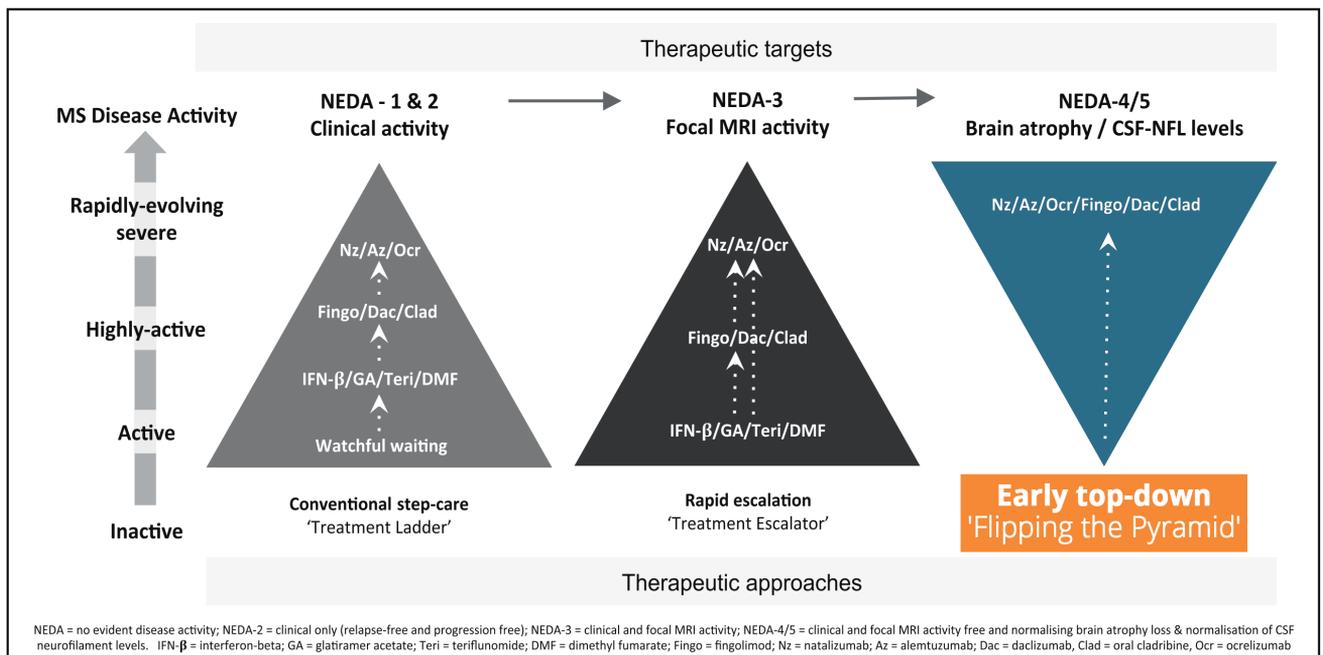
### Dans la prise en charge d'un tel patient type, comment s'effectue le choix de la première étape de traitement? Et la cladribine est-elle particulièrement indiquée pour les formes hautement actives?

**Dr Myriam Cescutti:** Le choix s'appuiera sur différents éléments. D'abord le patient... Quel est son mode de vie, son âge? Avons-nous affaire à une jeune patiente avec un désir de grossesse, si oui à quelle échéance? Ensuite selon la maladie. S'agit-il d'une maladie multifocale? Observe-t-on des lésions médullaires, qui sont un facteur de mauvais pronostic? Enfin, quel est le type de poussée? Une névrite optique rétrobulbaire est de meilleur pronostic qu'une poussée motrice, par exemple. Et sur cette base, nous ne proposons jamais un seul traitement. Nous discutons avec le patient de deux ou trois possibilités thérapeutiques, de leur

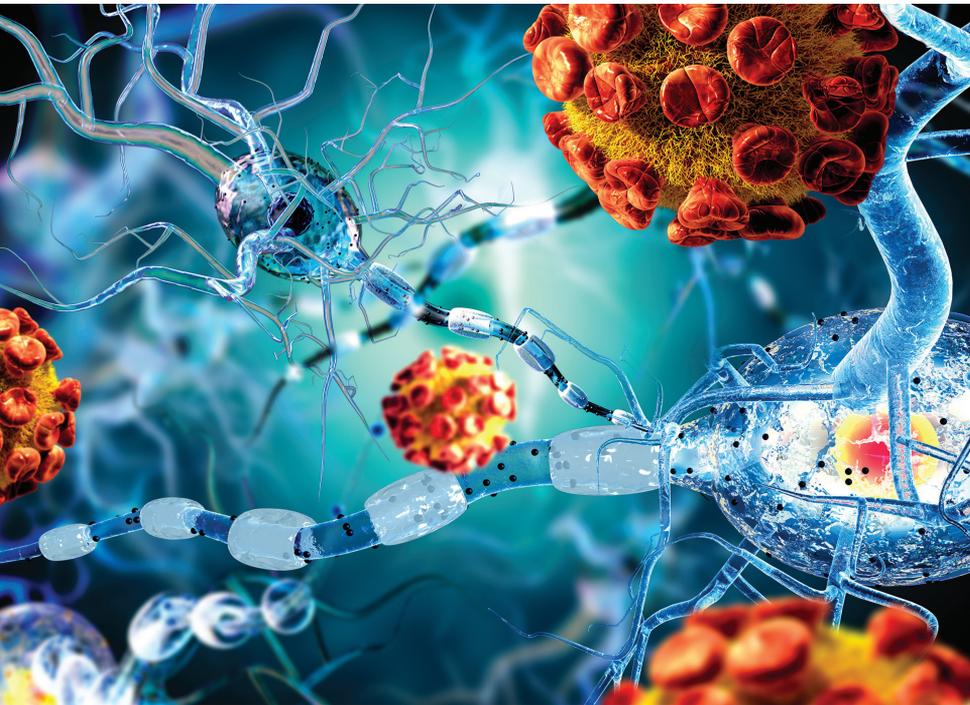
mécanisme d'action, du type de prise (orale, IM, SC). La cladribine est en effet un traitement immunosuppresseur hautement actif, que l'on utilisera de préférence aussi chez un patient avec des critères de mauvais pronostic.

### La cladribine et les autres molécules hautement actives sont-elles, à vos yeux, une seconde ligne ou une première ligne?

**Dr Myriam Cescutti:** L'approche conventionnelle classique repose sur une escalade thérapeutique. Selon les critères de bon pronostic et le profil du patient, on peut certes encore instaurer un traitement immunomodulateur, ce n'est pas une erreur et un grand nombre de patients seront stabilisés sous ces traitements. En cas de rechute clinique ou radiologique il faut par contre réagir plus vite. C'est là aussi que la stratégie a évolué. Il ne s'agit pas de frapper de plus en plus fort, mais de frapper fort d'emblée, pour pouvoir peut-être frapper moins fort par la suite. Il s'agit en d'autres termes d'être actif sur le plan thérapeutique au moment où la maladie est elle aussi plus active.



D'après G. Giovannoni. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. Curr Opin Neurol. 2018 Jun;31(3):233-243.



Ainsi, là où on aurait classiquement, face à un patient avec une névrite optique ou première poussée sensitive et de bons facteurs pronostiques, opté pour un traitement immunomodulateur dit «de première ligne», il faut aujourd'hui être davantage proactif dès le début. Donc, si la cladribine et les autres traitements de haute efficacité ont certainement leur place en deuxième ligne, ils peuvent aussi de plus en plus être instaurés précocement dans l'histoire de la maladie et même en première ligne. C'est le changement de paradigme du early top-down, également dénommé «Flipping the Pyramid» (voir figure).

### **Chez quels patients la cladribine est-elle particulièrement indiquée?**

**Dr Myriam Cescutti:** L'avantage d'un traitement tel que la cladribine est de réaliser une immunosuppres-

sion momentanée, sans engendrer d'immunosuppression à long terme. On parle d'un traitement «de reconstitution».

C'est pourquoi la cladribine peut être intéressante aussi bien en première ligne, pour frapper fort une fois, afin d'éviter de devoir refrapper à plusieurs reprises, que chez un patient qui présente une nouvelle poussée malgré un autre traitement de première ligne, chez qui on décide de passer à un traitement plus efficace.

### **Quelle est votre propre expérience de la cladribine au sein du service, où vous travaillez notamment avec le Dr Kerschen?**

**Dr Myriam Cescutti:** Dans ma propre expérience, ce n'est que depuis que je suis au Luxembourg que j'ai eu l'occasion d'utiliser la cladribine en première ligne, car en Belgique les critères de remboursement restent un frein.

«Il ne s'agit pas de frapper de plus en plus fort, mais de frapper fort d'emblée, pour pouvoir peut-être frapper moins fort par la suite.»

Mais depuis mes deux années d'activité au Luxembourg, j'ai pu constater un bon retour des patients sur le plan de la tolérance. L'attrait pour le patient est que l'on évite un traitement de longue durée, auquel il faut penser tous les matins.

L'adhérence thérapeutique est donc excellente. Sur le plan de l'efficacité à l'imagerie et des poussées inflammatoires cliniques, l'expérience est également très bonne. ■

*Dr Eric Mertens  
pour Semper Luxembourg  
En collaboration  
avec les laboratoires Merck*

## Indication et mode d'administration<sup>3</sup>

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).

MAVENCLAD se présente sous la forme de comprimés per os, et s'administre en deux cycles de traitement, deux années de suite. 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.

### Références:

1. Thompson et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* vol. 17, issue 2, p162-173, feb. 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
2. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. A Kavalionas, A Manouchehrinia et al. *Multiple Sclerosis Journal* 23(9):1233-1240. DOI: 10.1177/1352458516675039
3. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) MAVENCLAD

FOR YOUR PATIENTS' WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

# MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

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



**MAVENCLAD<sup>®</sup>**  
cladribine tablets

**Strong. Sustained. Simple.<sup>†</sup>**



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

<sup>1</sup>MAVENCLAD<sup>®</sup> 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.<sup>3, 1</sup> 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.<sup>2, 1</sup> Il est prévu que la plupart des patients retrouvent un nombre de lymphocytes normal ou une lymphopénie de grade 1 dans les 9 mois.<sup>3, 5</sup> Selon les informations accessibles au public au moment de la création - novembre 2020. <sup>†</sup>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.<sup>3</sup>

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<sup>®</sup> EU SmPC, January 2020. 5. Tecfidera<sup>®</sup> EU SmPC, January 2020. 6. Gilenya<sup>®</sup> EU SmPC, December 2019. 7. Tysabri<sup>®</sup> EU SmPC, April 2020. 8. Ocrevus<sup>®</sup> EU SmPC, April 2020. 9. Aubagio<sup>®</sup> 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/mm<sup>3</sup> avant le second cycle de traitement de l'année 2. Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir de comprimés de cladribine. **Répartition de la dose** La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

**Tableau 1 Dose de cladribine par semaine de traitement selon le poids du patient au cours de chaque année de traitement**

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/mm<sup>3</sup> ou < 200 cellules/mm<sup>3</sup>) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4. **Tableau des effets indésirables**: Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont signalés par un astérisque (\*). Les catégories de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infections**: Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique**: Très fréquent

: Lymphopénie. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. **Affections du système immunitaire**: Fréquent : Réactions d'hypersensibilité\*, telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème. **Affections hépatobiliaires**: Peu fréquent : Atteintes hépatiques\* **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent : Éruption cutanée, alopecie. Description de certains effets indésirables particuliers **Lymphopénie**: Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées. **Affections malignes** Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patientes [0,29 événement pour 100 patientes]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patientes [0,15 événement pour 100 patientes]). **Hypersensibilité** Au cours des études cliniques menées chez des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, des réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par la cladribine (11,8 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (8,4 %). Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez 0,3 % des patients traités par la cladribine et aucun cas n'a été observé chez les patients ayant reçu le placebo. Les réactions d'hypersensibilité ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients traités par la cladribine et chez 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. **Atteintes hépatiques** Après la mise sur le marché du médicament, des cas peu fréquents d'atteintes hépatiques, y compris des cas graves et des cas ayant conduit à l'arrêt du traitement, ont été signalés en association temporelle avec MAVENCLAD. Les élévations transitoires des transaminases sériques étaient généralement supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des cas isolés d'élévations transitoires des transaminases sériques allant jusqu'à 40 fois la LSN et/ou des cas d'hépatites symptomatiques avec élévation transitoire de la bilirubine et ictere ont été observés. Le délai d'apparition était variable, la plupart des cas survenant dans les 8 semaines après le premier cycle de traitement (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieunefaitindesirable.be e-mail: adr@dfps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois Rue du Marwan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou **Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments** 200, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tel.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.ats.lu Link pour le formulaire: https://gichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 JA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002 (4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005 (7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés) **REPRESENTANT LOCAL**: Merck n.v./s.a., Ildefonse Vandammestraat 5/7B, 1560 Hoeilaart, Belgique **MODE DE LIVRAISON** Médicament sur prescription médicale. **DATÉ D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2022

Plus d'informations sur MAVENCLAD<sup>®</sup> sur [www.mavenclad.be](http://www.mavenclad.be)

# Le printemps de la gastro-entérologie



Trois congrès majeurs attendaient les gastro-entérologues en ce début 2023. Un congrès belge (Anvers) avec la «Belgian Week of Gastroenterology», un congrès européen (Copenhague) avec l'«European Crohn's and Colitis Organisation» et un congrès américain (Chicago) avec la «Digestive Disease Week». Au sommaire, l'œsophagite de l'enfant, le recyclage des déchets dans la colite récidivante et plus si affinités (syndrome de l'intestin irritable, maladie de Crohn), les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin, la valeur ajoutée de l'intelligence artificielle face aux scores endoscopiques et un nième changement de paradigme amené par l'immunothérapie dans le traitement du cancer du rectum dMMR/MSI-H de stades III/IV.

Dr E. Grotent

## Pédiatrie pratique: un nouvel algorithme dans l'œsophagite

L'œsophagite à éosinophiles est la deuxième cause d'œsophagite chronique après l'œsophagite peptique. Le diagnostic repose sur des arguments clinico-pathologiques et l'endoscopie digestive haute avec biopsies œsophagiennes étagées. Pour le traitement, un algorithme «evidence-based» est publié pour choisir entre les inhibiteurs de la pompe à protons, les corticoïdes topiques et l'éviction alimentaire. Un résumé lors du 35<sup>ème</sup> congrès de la BWGE.<sup>1</sup>

L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est une maladie inflammatoire chronique de l'œsophage passée en peu de temps du statut de maladie rare à une entité clinique répandue. Les données épidémiologiques provenant d'Amérique, d'Europe, d'Asie et d'Australie estiment l'incidence an-

nuelle entre 3/100.000 et 12/100.000 et la prévalence entre 22/100.000 et 49/100.000, en augmentation ces dernières années tant chez les enfants que chez les adultes.

La pathogenèse n'est pas complètement élucidée avec probablement une

association de causes génétiques, environnementales et liées à l'hôte.

### Génétique, environnement et immunité

Sur le plan génétique, il pourrait s'agir d'une susceptibilité médiée par des gènes exprimés par l'épithélium œsophagien (gène TSLP (5q22) et CAPN14 (2p23)). Sur le plan environnemental, c'est l'exposition à des allergènes alimentaires et des pneumallergènes qui est évoquée, avec la participation du microbiome.

Ces facteurs environnementaux interagissent avec l'épithélium œsophagien et déclenchent la production d'alarmines, telles que l'IL-33, l'IL-25 et la lymphopoiétine stromale thymique (TSLP), qui activent les lymphocytes innés de type 2 et les lymphocytes T régulateurs.

## Un diagnostic endoscopique/histologique

Une dysphagie pour les aliments solides est pratiquement toujours l'expression d'une affection organique de l'œsophage à considérer comme un symptôme justifiant une endoscopie.

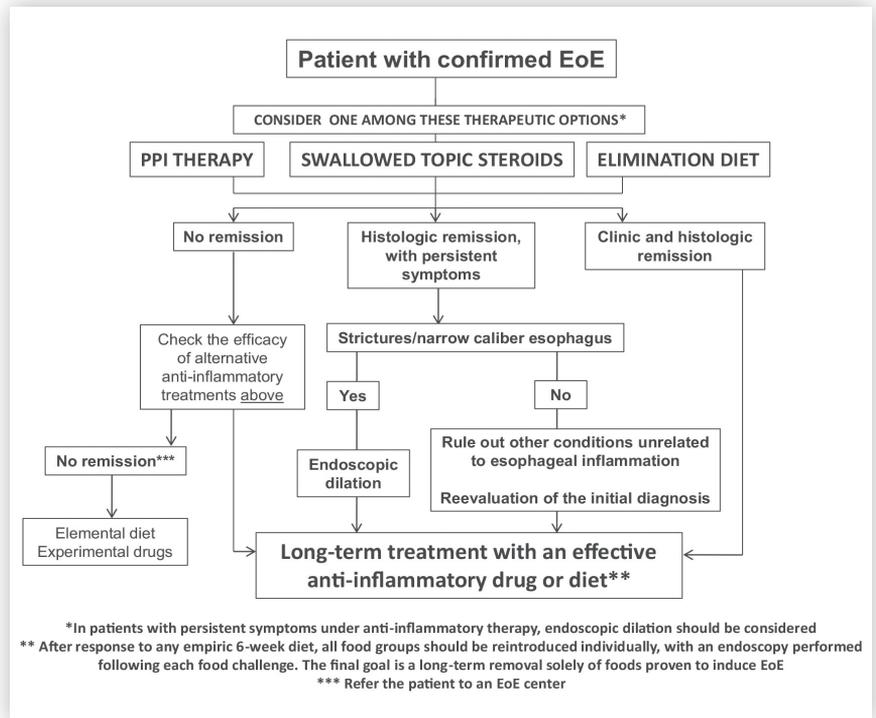
Les autres symptômes, variables selon l'âge, sont un reflux, des vomissements postprandiaux (âge médian: 8,1 ans), des douleurs abdominales (âge médian: 12 ans), un refus de s'alimenter, des troubles de croissance.

Une biopsie œsophagienne permet de détecter une EoE avec une probabilité > 95%. L'histologie doit montrer au moins 15 granulocytes éosinophiles/champ visuel (critère majeur) en se disant qu'une infiltration éosinophilique n'est pas pathognomonique et doit faire rechercher un reflux gastro-œsophagien, des infections œsophagiennes (Candida), une maladie cœliaque, etc. L'endoscopie est essentielle au diagnostic d'une dysphagie.

Les signes typiques sont un œdème de la muqueuse, des anneaux circulaires donnant un aspect «pseudo-trachéal», des exsudats blancs (70% - 80% des cas), des sillons longitudinaux, des sténoses (25% des cas) avec un rétrécissement du diamètre de l'œsophage et des décollements muqueux montrant un aspect d'œsophagite disséquante secondaire dans 10% des cas.

## Un algorithme de traitement

L'algorithme proposé<sup>2</sup> dirige le choix entre les IPP, les corticostéroïdes topiques et la diète alimentaire. Les IPP soulagent les symptômes et réduisent l'inflammation chez environ 40% des patients dont le tableau clinique et en-

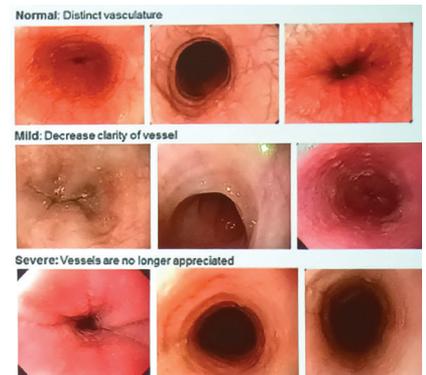


doscopique est celui d'une EoE. Des corticoïdes topiques (budésonide) sont aussi efficaces pour obtenir une rémission histologique dans 70% des cas.

La diète peut comporter un régime d'éviction basé sur des tests d'allergie ou empirique (*One-Food versus Six-Food Elimination*). L'approche conjointe médicaments plus régime alimentaire permet généralement de traiter les EoE avec succès. A souligner que les sténoses sont une cause importante d'échec du traitement médical. Leur prise en charge nécessite le recours aux dilatations endoscopiques.

## En pratique

Une anamnèse minutieuse est nécessaire pour révéler une dysphagie. Les anomalies endoscopiques sont difficiles à repérer. Les IPP et les corticoïdes



sont efficaces. Un contrôle endoscopique régulier est indispensable après une rémission.

Les taux de micro-ARN salivaires pourraient être une méthode non invasive pour diagnostiquer et suivre les EoE chez l'enfant<sup>3</sup>. ■

## Références:

1. Verset L. BWGE 2023
2. Feo-Ortega S, et al. Therap Adv Gastroenterol 2022;15:17562848211068665. doi:10.1177/17562848211068665
3. Jhaveri PB, et al. Allergy Asthma Proc 2023;44(2):145-152. doi: 10.2500/aap.2023.44.220102.

«Une dysphagie pour les aliments solides est pratiquement toujours l'expression d'une affection organique de l'œsophage à considérer comme un symptôme justifiant une endoscopie.»

# Fondation Georges Brohée: le prix récompense le Pr Tim Vanuytsel

*Le Prix 2023 de la Fondation Georges Brohée a récompensé le Pr Tim Vanuytsel (Translational Research Center for Gastro-Intestinal Disorders – KUL) pour une recherche innovante dans la pathophysiologie et le traitement de la dyspepsie fonctionnelle. Créée en 1964 à la mémoire du Pr Georges Brohée, fondateur de la Société belge de Gastro-entérologie, la fondation a pour vocation de stimuler la recherche fondamentale, clinique et translationnelle dans des maladies gastro-intestinales, les IBD, les troubles fonctionnels, les cancers etc.*

La dyspepsie fonctionnelle (DF) affecte 10% de la population mondiale avec un impact substantiel sur la qualité de vie des patients et leurs capacités à effectuer leurs tâches quotidiennes. Elle compte pour 5% à 7% des consultations en médecine générale et représente un défi clinique et thérapeutique en raison de la difficulté à poser le diagnostic et à choisir une option thérapeutique. Les symptômes cardinaux incluent une sensation de plénitude, des ballonnements, douleurs, nausées, éructations ou brûlures épigastriques. Après exclusion d'autres causes, le diagnostic est établi selon les critères de Rome IV. Il faut distinguer le syndrome dyspepsique post-prandial (60% des cas) où dominent la satiété précoce et la sensation de plénitude gastrique, du syndrome dyspeptique douloureux épigastrique (18%) et du syndrome de chevauchement (22%), un mélange des deux formes.

## Une pathophysiologie peu connue

Au départ l'estomac était au centre des préoccupations pour expliquer la

DF. Mais suite aux travaux du Pr Tim Vanuytsel, l'attention s'est portée sur le duodénum.

En substance, ils ont révélé une activation immunitaire duodénale caractérisée par un nombre accru d'éosinophiles et de mastocytes et une perméabilité accrue de la muqueuse duodénale. Il s'ensuit une inflammation à bas bruit dans la zone de la lamina propria ainsi que dans la sous-muqueuse du duodénum avec sur le plan histologique, un infiltrat inflammatoire accru (granulocytes éosinophiles et mastocytes).

L'éosinophilie duodénale se corrèle significativement avec la sévérité des symptômes en contraste avec les modifications du remplissage gastrique.

De façon intéressante, la perméabilité duodénale est associée à une vidange gastrique retardée, suggérant que la dysmotilité gastrique observée peut être secondaire à l'activation immunitaire duodénale et à une perméabilité accrue de la muqueuse duodénale.



## Un impact sur les traitements

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la DF mais leur mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Dans une étude prospective, des patients et des sujets sains ont été traités par 40 mg de pantoprazole durant 4 semaines. L'IPP a normalisé la fonction de la barrière de la muqueuse duodénale et diminué l'éosinophilie duodénale chez les patients avec une DF. La diminution des éosinophiles expliquerait la résolution des symptômes, suggérant un mécanisme d'action anti-inflammatoire des IPP. Ces résultats suggèrent que l'éosinophilie duodénale pourrait être un biomarqueur prédictif de réponse aux agents anti-inflammatoires incluant les IPP.

## Une contribution majeure

Les travaux du Pr Vanuytsel ont contribué à mieux comprendre la pathophysiologie de la DF. Ils apportent de nouveaux espoirs dans le traitement de cette maladie dite «difficile à traiter» en raison de la profusion de symptômes peu spécifiques. ■

«La dyspepsie fonctionnelle affecte 10% de la population mondiale avec un impact substantiel sur la qualité de vie des patients et leurs capacités à effectuer leurs tâches quotidiennes.»

# Transplantation fécale et colite/maladie de Crohn

L'approche suscite beaucoup d'intérêt et pas seulement parce qu'elle s'inscrit dans la politique actuelle de recyclage des déchets. Son effet spectaculaire dans la colite à *C. difficile* a donné des idées pour traiter d'autres maladies liées de près ou de loin à une dysbiose intestinale. Est-ce pour autant le Saint-Graal comme l'affirment certains? Sûrement pas, répond le Pr Danny De Looze<sup>1</sup> (UZ Gent). Il reste des questions quant à la sélection des donneurs, l'innocuité de l'approche, son effet à long terme et même l'aspect médico-légal.

Parmi les approches thérapeutiques explorées d'une dysbiose ou anomalie de la composition du microbiote intestinal, figure la transplantation du microbiote fécal (TMF) dont les origines remonteraient à la Chine du IV<sup>ème</sup> siècle. L'objectif est de restaurer l'écologie microbienne et l'homéostasie du colon par la réintroduction d'une flore bactérienne normale à partir des selles d'un donneur sain. En une décennie, le nombre d'articles sur Pubmed est passé de 2 en 2013 à 1024 en 2022. Plus de 180 essais cliniques étaient enregistrés dans la banque *Clinical Trials.gov* au 10/09/2022.

## Un super donneur?

La première étape d'une logistique complexe est de répondre à la question: faut-il un pool de donneurs ou plutôt un super donneur dont les caractéristiques ont été publiées dans la revue *GUT*: un sujet de race blanche, athlétique, âgé de 36 ans, non-fu-

meur, en bonne santé, ne prenant pas de médicaments, avec un BMI de 23,5 kg/m<sup>2</sup>, venu au monde sans complications, nourri au sein et traité maximum 3x par antibiotiques. Comme pour d'autres dons (organes, sperme, sang), il existe des questionnaires pour le recrutement de donneurs et des banques d'échantillons. Les étapes suivantes sont la préparation des selles, la préparation colique et l'administration (sonde naso-duodénale, colonoscopie ou gélules).

## Du *C. difficile* aux IBS/IBD

La seule indication validée est la colite récidivante à *Clostridioides difficile* dans le décours d'une antibiothérapie répétée. De 80% à 90% des patients sont répondeurs à une TMF versus 25% à 30% à la vancomycine. Moins de 10% des patients ont des effets secondaires qui sont bénins (diarrhées, vomissements...). Dans la rectocolite hémorragique, les taux de rémission

sans stéroïdes à 8 semaines vont de 5% à 53% du fait de l'hétérogénéité des études quant à la récolte des selles (super donneur ou pool de donneurs), la voie d'administration, l'emploi d'un produit frais ou lyophilisé en capsule. Dans le syndrome de l'intestin irritable (IBS), 77,8% des patients répondent à une TMF haute dose vs 26,3% sous placebo à 1 an avec moins de symptômes et une qualité de vie améliorée. Dans cette étude belge (UZ Gent) incluant 62 patients avec une TMF autologue, le taux de succès est de 56% versus 26% sous placebo ( $p = 0,03$ ). Un consensus<sup>2</sup> belge stipule que la TMF peut être bénéfique à court terme dans l'IBS mais qu'il demeure encore trop de questions, notamment liées à la sécurité d'emploi, pour la recommander en pratique quotidienne.

## La TMF est-elle l'avenir?

Pour le Pr De Looze, la réponse est oui pour les infections à *C. difficile* mais encore incertaine pour les autres indications. Dans les IBS/IBD, les résultats sont bons mais avec un risque de gastroentérites virales et de transmissions de germes multirésistants et bactériémies à *E. coli* productrices de BLSE. La TMF pose aussi un problème légal en regard de la directive européenne sur l'utilisation des «*Human Tissues*»: les selles sont-elles un «*Human Tissue*»? La proposition aujourd'hui discutée est d'inclure dans la directive toutes les substances d'origine humaine, organes, sang, tissus, cellules, lait maternel et microbiote. Quoiqu'il en soit, des laboratoires pharmaceutiques commencent à commercialiser des suspensions en gélules pour la modique somme de 30.000\$. Les utilisera-t-on demain dans le mélanome, la sclérose systémique, la maladie de Parkinson, la cirrhose hépatique? Peut-être, quand on sait que le microbiote intestinal est à un organe à part entière qui n'a pas encore livré tous ses secrets. ■

### Références:

1. De Looze. BWGE 2023
2. Kint, et al. Acta Gastroenterol Belg 2022;85

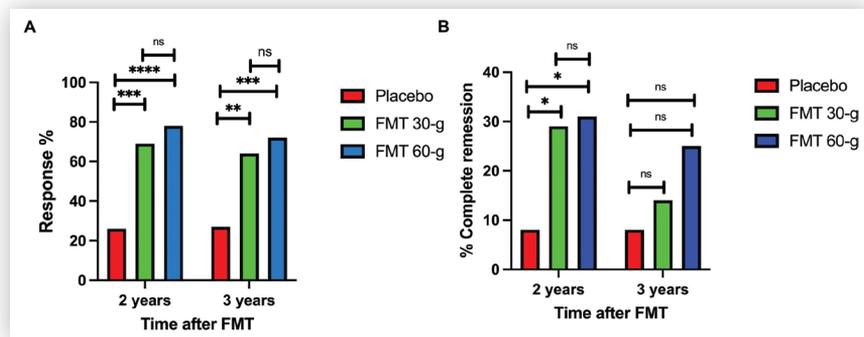


Figure 1: Response rates (A) and complete remission rates (B) in the placebo, 30-g, and 60-g groups at 2 and 3 years after FMT. ns, not significant; \*P < .05; \*\*P < .01; \*\*\*P < .001; \*\*\*\*P < .0001 (extrait de El-Salhy M, et al. Gastroenterology 2022)

# Cancer du rectum dMMR/MSI-H de stades II/III

## L'immunothérapie en néoadjuvant: un changement de paradigme?

*Les premiers résultats d'une étude belge confirment le bénéfice spectaculaire d'un anti-PD-1 en néoadjuvant dans le traitement du cancer du rectum dMMR/MSI-H de stades II/III. Cinq patients sur 6 sont répondeurs et le restent sans la moindre radio-chimiothérapie ni chirurgie. Le recul est encore insuffisant mais tout laisse penser qu'on se dirige vers un spectaculaire changement de paradigme chez ces patients qui évitent ainsi les effets secondaires d'une radio-chimiothérapie (neuropathie, infertilité...) ou les séquelles d'une chirurgie (amputation abdomino-périnéale, colostomie définitive).*

Ces dernières années, les taux de guérison du cancer rectal (CR) de stades II/III avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) se sont améliorés avec la radiothérapie (RT), la chimiothérapie (CT) et la chirurgie qui amènent à un taux de survie sans maladie de 77% à 3 ans.

C'est en soi un bon résultat si ce n'est qu'il s'obtient au prix d'effets secondaires et de séquelles digestives non négligeables qui ont un impact important sur la qualité de vie des patients. L'idée qui en découle a d'abord été de se limiter à la RT-CT dans un contexte de préservation d'organe et les résultats de l'étude OPRA ont montré que c'est une bonne idée avec 59% des patients traités par CT-RT puis CT qui évitent la chirurgie. L'idée ultime est aujourd'hui d'utiliser l'immunothérapie en néoadjuvant et de conserver les 3 options RT, CT et chirurgie en réserve en cas de progression. Les arguments sont: 1/ l'instabilité MSI élevé rend ces cancers plus sensibles à l'immunothérapie, 2/ les chances d'éviter

la proctectomie sont faibles chez les 5 à 10% de patients avec des cancers rectaux dMMR/MSI-H, 3/ un anti-PD-1 fait mieux que la CT dans les cancers colorectaux métastatiques dMMR (KEYNOTE-177) en terme de réponse durable.

### Cinq patients sur 6 sont répondeurs

L'étude<sup>1</sup> monocentrique a inclus 6 patients (âge médian: 39,5 ans), avec un diagnostic d'adénocarcinome rectal localement avancé, stades II (cT3-4, N0) et stades III (tous types de cT, N1-2) MSI-H. Ils ont été traités par nivolumab (n = 5) et pembrolizumab (n = 1) en off-label entre juin 2020 et novembre 2022. Le suivi médian est de 10,1 semaines. Le critère primaire est la réponse clinique complète (RCC) définie comme l'absence de maladie résiduelle sur base de l'examen clinique, l'évaluation endoscopique et l'IRM rectale.

Quatre patients sur 6 ont reçu une RT avant immunothérapie. Une RCC s'observe chez 3/6 patients à la première

évaluation en rémission sans chirurgie avec un suivi de 24,6 mois, 14,1 mois et 11,7 mois. Une réponse clinique partielle s'observe chez 2 patients. Le premier a bénéficié d'une exérèse totale du mésorectum par voie transanale (ypT2N0), le second poursuit l'anti-PD-1 dans l'espoir d'une RCC.

### Dans l'attente d'un recul plus important

Une immunothérapie en néoadjuvant évite l'irradiation pelvienne, la toxicité de la CT et les séquelles de la chirurgie. C'est important car ces cancers sont en augmentation chez des patients jeunes et diagnostiqués à un stade localement avancé. Dans cette petite série de 6 patients, seul un a été opéré.

Ces résultats spectaculaires sont à mettre en parallèle avec ceux de l'étude de Cercek et al (NEJM 2022) incluant 12 patients avec des CR stades II/III dMMR sous dostarlimab, un anti-PD-1. A 6 mois, tous les patients sont en rémission sans recours à la RT-CT ou une chirurgie.

Ces patients sont sous surveillance étroite car rien ne permet de prédire leur évolution mais l'optimisme est de rigueur. Des taux élevés de RCC s'observent dans d'autres tumeurs MSI-H comme les cancers du colon dans l'étude NICHE 2 ou les cancers gastriques dans l'étude INFINITY.

Ces résultats sont meilleurs que dans les malades métastatiques et il est logique d'attendre maintenant des essais cliniques prospectifs dans les cancers MSI-H à des stades précoces. Mais pour ce que nous en savons aujourd'hui, une telle approche ne peut pas encore supplanter la stratégie actuelle de traitement curatif. ■

#### Références:

1. Claeys C, et al. BWGE 2023;#006
2. Cercek A, et al. N Engl J Med 2022;386:2363-2376.DOI: 10.1056/NEJMoa2201445

«Une immunothérapie en néoadjuvant évite l'irradiation pelvienne, la toxicité de la CT et les séquelles de la chirurgie.»



# Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: quelle place pour une formulation SC d'un anti-TNF?

*Des progrès spectaculaires ont été accomplis dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite hémorragique (RCH). L'arsenal comporte des anti-TNF, des anti-IL-12/23, des anti-intégrines, des inhibiteurs de Janus kinases et un modulateur du récepteur SP1. Face à cette abondance de produits, il n'est pas toujours aisé de choisir le bon traitement pour le bon patient au bon moment d'autant que récemment est apparue une formulation sc d'un anti-TNF destinée à mieux satisfaire certains patients. Que faut-il en penser? La réponse lors du congrès ECCO de Copenhague.*

Pour traiter une MC ou une RCH, beaucoup d'agents biologiques et petites molécules sont disponibles rendant le choix difficile. Le réflexe est de se tourner vers des études cliniques randomisées (ECR) comparant 2 produits en face à face pour trouver la molécule la plus efficace et la mieux tolérée. Le problème est qu'ils sont peu nombreux et l'attitude qui consiste à comparer entre eux des ECR différents est hasardeuse en raison de leur hétérogénéité en terme de design, de patients inclus, de choix du comparateur, des posologies etc. En revanche, pour le Pr D'Haens, «nous disposons de méta-analyse «en réseau» correspondant à une méthode statistique permettant de déterminer l'efficacité relative de l'ensemble des traitements». La valeur de la surface sous la courbe de probabilités cumulées (SUCRA = Surface Under the Cumulative Ranking) correspond à la probabilité pour chaque traitement d'être parmi les meilleurs du réseau. Plus la valeur SUCRA est grande, plus forte est la probabilité pour un traitement d'être le plus efficace.

## Que montrent ces analyses dans les MICI?

Dans une méta-analyse (Barberio et al, GUT 2022), comparant 7 produits à différentes doses, le meilleur HR (0,67)

s'obtient avec l'infliximab (IFX) 5 mg/kg en traitement d'induction chez des patients naïfs/expérimentés avec une MC luminale ou fistulisante ou une RCH, avec pour critère primaire la rémission clinique (CDAI < 150). Dans le traitement de maintenance de la MC, la valeur SUCRA est de 0,87, montrant que l'IFX + thiopurines a la plus forte probabilité d'être efficace en terme de rémission clinique (Singh et al, 2021).

Mais pour le Pr Reinisch, «la rémission clinique est certainement intéressante mais pour nous gastro-entérologues, la réponse endoscopique à 1 an l'est plus encore». Dans une analyse de données poolées, 2 anti-TNF dont l'IFX sont supérieurs au védolizumab et à l'ustékinumab pour la cicatrisation muqueuse dans la MC modérée à sévère (Larula et al, 2022).

## La forme SC est-elle indiquée chez les patients réfractaires?

Un tiers des patients n'arrive pas à une rémission long terme sous un anti-TNF prescrit en 1<sup>ère</sup> ligne comme le stipule les recommandations. Pour ces patients, la réintroduction de l'IFX est une option. Dans l'étude REGAIN, la réintroduction après l'arrêt pour perte de réponse ou intolérance, amène 37% des patients en rémission cli-



nique à la semaine 26. Les taux plasmatiques résiduels sont élevés et le risque de développer des anticorps anti-IFX est faible. Pour le Pr Lukas, «maintenir une concentration suffisante d'IFX est important chez les patients qui ont développé des anticorps anti-IFX. Une étude a montré que les taux résiduels d'IFX sont 7x plus élevés en SC qu'en IV à la semaine 22. Après substitution à S30 de la forme IV par la forme SC, les taux résiduels deviennent superposables à ceux de la voie SC lorsqu'elle est utilisée dès S6. Or on sait qu'il existe une association significative entre des taux résiduels élevés et la rémission clinique ainsi que la cicatrisation muqueuse. On note aussi que la proportion de patients avec des anticorps neutralisants reste très basse pour la voie SC».

## Individualiser le traitement

Pour le Pr Reinisch, «en l'absence d'études comparatives directes, nous devons utiliser des évidences indirectes via des méta-analyses en réseau ou des analyses post-hoc pour se faire une opinion sur la meilleure séquence de traitement pour nos patients. Pour le Pr Lukas, «une forme SC est certainement une option à considérer chez les patients réfractaires pour son efficacité mais aussi son confort d'administration». En tout état de cause, la décision finale doit se prendre au cas par cas, selon le profil du patient et ses préférences. ■

**DDW2023**  
Digestive Disease Week®  
MAY 6-9, 2023 | CHICAGO, IL  
IN PERSON & VIRTUAL

DIGESTIVE DISEASE WEEK  
6-9 MAI 2023 - CHICAGO

## L'IA en gastro-entérologie

IA (Intelligence artificielle), deux lettres magiques pour certains, dangereuses pour d'autres, surprenantes pour tout le monde, qui s'invitent dans notre quotidien professionnel, consultations, publications, protocoles d'analyses et même décisions thérapeutiques. Les réactions sont toujours les mêmes depuis quelques mois. Faut-il s'en inquiéter? Quelle est encore la place de l'humain? Faut-il adhérer ou rejeter en bloc? Les questions divisent et les réponses sont à nuancer selon qu'on s'occupe de médecine ou d'autres aspects de la vie quotidienne à caractère économique, technique, culturel etc. Car il faut bien reconnaître qu'en médecine, l'IA fait aussi bien et parfois mieux que l'humain dans des lectures compliquées de biopsies ou d'imagerie. Et en gastro-entérologie, où en sommes-nous?

L'intelligence artificielle en médecine consiste à utiliser des modèles d'apprentissage automatique pour rechercher des données médicales et découvrir des informations permettant d'améliorer les prises de décisions. Tout s'est accéléré avec la pandémie de COVID-19 qui a conduit de nombreuses organisations de soins de santé à tester sur le terrain de nouvelles technologies assistées par l'IA pour dépister les patients atteints du COVID-19. Avant la pandémie, des réseaux neuronaux artificiels avaient déjà engrangé des succès en oncologie avec un pour-

centage de cancers du sein détectés non inférieur à celui obtenu par 101 radiologues (2.652 examens, 28.296 interprétations) mais avec un temps de traitement des informations infiniment plus rapides (Alejandro Rodriguez-Ruiz A, et al. JNCI 2019). Dans le cancer colorectal, une méta-analyse récente de 5 études randomisées a montré la supériorité de l'IA sur l'Homme dans la détection des adénomes (notamment les adénomes plans peu visibles) par endoscopie assistée (36,6% versus 25,2%). Or, on sait que malgré des colonoscopies régulières, des cancers d'in-

tervalle se développent dans 7 à 9% des cas, et que dans 85%, ils sont dus à des polypes non détectés ou mal réséqués. La sensibilité de l'IA atteint 96% avec des valeurs prédictives positives et négatives de 90%, et un traitement de l'information bien plus rapide.

### Dans la maladie de Crohn: IA contre score SES-CD

Le «Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease» (SES-CD) permet d'évaluer la sévérité des lésions endoscopiques. Le problème est qu'il minimise l'impact de lésions sévères confinées à un ou deux segments d'iléon ou de côlon. De plus, tout comme le «Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity», il a été construit à partir d'une évaluation subjective de la sévérité endoscopique sans tenir compte de l'impact du score sur l'obtention ultérieure d'une rémission endoscopique. A cela s'ajoute encore une variabilité inter-opérateur. Dans ce contexte, l'étude<sup>1</sup> a voulu comparer la quantification des ulcères par le SES-CD à celle obtenue par IA en lien avec une rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 52. Elle a inclus 478 patients avec une maladie de Crohn colique. Une coloscopie était réalisée à la semaine 52. Les images étaient celles de l'étude SEAVUE (clinicaltrials.gov NCT03464136), comparant à 52 semaines l'ustékinumab à l'adalimumab.

### L'IA supérieure au score

Les ulcères étaient classés selon leur type, légers (érosion, ulcération aphthoïde...), ou modérés (ulcération creusante/très creusante/profonde etc.). Les résultats montrent que les ulcères sont mieux localisés/quantifiés par IA que par un expert. La corrélation avec la rémission endoscopique est meilleure par «machine learning». Finalement, l'IA permet une meilleure évaluation de l'état clinique du patient que le score SES-CD. ■

Variable	SFCR, n=180			Non-SFCR, n=42			P
	Mean	Lower Limit of 95% CI	Upper Limit of 95% CI	Mean	Lower Limit of 95% CI	Upper Limit of 95% CI	
Ulcer Area Sum - All Types	0.1584	0.0623	0.2546	1.4331	0.3097	2.5565	0.0001
Ulcer Area Sum - Mild	0.0438	0.0102	0.0775	0.3435	0.0396	0.6474	0.0003
Ulcer Area Sum - Moderate-Severe	0.145	0.0395	0.2504	1.4446	0.1833	2.7059	0.0001
Ulcer Size Class Sum - All	11.5391	7.8511	15.2271	50.4375	22.8679	78.0071	0.0001
Ulcer Size Class Sum - Mild	5.25	2.9847	7.5153	37.7917	11.2903	64.2931	0.0001
Ulcer Size Class Sum - Moderate-Severe	5.0505	2.5473	7.5537	34.8846	8.0701	61.6991	0.0001
SES-CD Colon	4.5	3.6187	5.3813	7.2727	4.0093	10.5361	0.0218

Table 1: Association of ulceration quantification using computer vision and conventional SES-CD scores with steroid-free clinical remission (SFCR) in colonic Crohn's disease.

Référence:

1. Stidham R, et al. DDW 2023;#OP353

# GINA reconnaît la valeur d'ACARIZAX®<sup>3</sup>

ACARIZAX est la seule désensibilisation allergénique sublinguale en comprimés remboursée chez les adultes présentant un asthme allergique insuffisamment contrôlé associé à une rhinite allergique.<sup>3</sup>

**Environ 50% des patients ayant une allergie aux acariens ont une rhinite allergique et un asthme allergique<sup>1,2</sup>**

ACARIZAX®

Bienvenue  
à la maison

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

Baisse  
de prix de  
20% sur la  
grande  
boîte

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

de 65 ans. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'un des excipients, un FEV<sub>1</sub> <70% de la valeur théorique lors de l'instauration du traitement, maladies auto-immunes actives ou mal contrôlées, anomalies immunitaires, déficits immunitaires, dépression immunitaire ou maladies néoplasiques malignes actives. Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois. Chez les patients asthmatiques et présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection. Patients présentant une inflammation buccale aigüe sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi:** En cas d'aggravation de l'asthme, d'un état inflammatoire sévère de la cavité buccale, de plaies buccales, ou à la suite d'une chirurgie buccale, y compris d'une extraction dentaire, ou de la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée, ou le traitement en cours par ce médicament doit être temporairement interrompu, afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale. L'instauration d'un traitement par Acarizax chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux acariens par voie sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables. Chez les patients présentant une cardiopathie, le risque de réactions allergiques systémiques peut être plus important. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. **Effets secondaires:** Les patients traités par Acarizax doivent principalement s'attendre à la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, qui disparaîtront en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise d'Acarizax et ce, à chaque prise, pour disparaître en quelques minutes ou plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître. Des cas

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

Références:

1. Linneberg A et al., *Allergy* 2002; 57:1048-52 /
2. Knudsen TB et al., *J Asthma* 2009;46:91-4 /
3. ACARIZAX® RCP 08-2021 /
4. Virchow JC et al. *JAMA*. 2016;315(16):1715-25 /
5. Demoly P et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:444-51

ALK

# Quelles exacerbations d'asthme traiter au cabinet et lesquelles adresser aux urgences?

En 2021, la Global Initiative for Asthma (GINA) a présenté des changements substantiels<sup>1</sup> dans la prise en charge de l'asthme. La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et la Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie (SP2A)<sup>2</sup> ont suivi le même chemin, en se concentrant sur les aspects concrets de la prise en charge pour les médecins généralistes.

Dr I. Catala



L'un des changements fondamentaux de ces nouvelles lignes directrices est l'adaptation continue du traitement fondé sur le contrôle des symptômes et non sur la gravité de la maladie. Six questions sur la prise en charge des exacerbations au cabinet. Comment se préparer à bien prendre en charge un patient asthmatique en cabinet?

## 1. Qu'est-ce qu'une exacerbation de l'asthme?

Avec une prévalence d'environ 9% dans la population pédiatrique au Luxembourg<sup>5</sup> et de 6% dans la population générale en France, l'asthme est l'une des maladies chroniques les plus communes en Europe<sup>3</sup>. L'existence de symptômes isolés (toux, sifflements, dyspnée) n'est ni sensible ni spécifique de la maladie. Leur association, ainsi que leur variabilité, renforce la probabilité clinique de l'asthme.

L'asthme se caractérise par une évolution fluctuante associant des phases sans symptômes et des épisodes

d'exacerbation au cours desquels peut survenir un événement aigu ou une «crise d'asthme», selon l'expression populaire.

Les recommandations les plus récentes visent à traiter les exacerbations afin d'éviter les épisodes aigus qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Pour le GINA 2021, l'exacerbation est définie comme une augmentation des symptômes ou de l'obstruction bronchique pendant plus de 48 heures. Ce terme s'applique également aux changements par rapport à l'état de référence, si le débit de pointe (DEP ou *peakflow*) s'établit à moins de 60% de la valeur théorique ou de la meilleure valeur du patient (en tenant compte des changements quotidiens). Cette variation nécessite un changement du traitement habituel en recourant aux corticostéroïdes par voie systémique. Dans cette définition, les critères cliniques de sévérité (sévérité de la dyspnée, saturation artérielle en oxygène, fréquences cardiaque et respiratoire, débit expiratoire de pointe)

permettent de distinguer l'exacerbation légère/modérée de l'exacerbation sévère<sup>6</sup>.

## 2. Toutes les exacerbations sont-elles de même gravité?

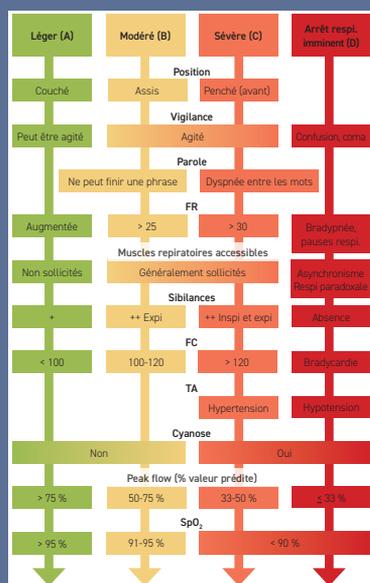
L'exacerbation est classée non sévère ou sévère en fonction des critères cliniques, du DEP et de la réponse au traitement broncho-dilatateur, définis dans l'algorithme ci-dessous.

Les signes de gravité clinique sont définis par au moins l'un des signes suivants: difficulté à parler ou à tousser, impossibilité de s'allonger, agitation ou délire, fréquence respiratoire supérieure à 20/min, Sat O<sub>2</sub> AA < 94%, DEP < 75%, fréquence cardiaque supérieure à 120-140 (140-150 chez les enfants), intensité de sibilants ou absence de murmure vésiculaire<sup>7</sup>.

En l'absence de signes de gravité clinique, l'exacerbation est classée comme non sévère. Dans ce cas, il faut rechercher les facteurs de risque de décès par asthme afin de réévaluer rapidement l'état respiratoire du patient. En l'absence d'amélioration à j2 (pour les patients avec au moins un facteur de risque de décès par asthme), ou à

«Toute exacerbation sévère d'asthme nécessite une prise en charge en urgence avec l'administration d'un traitement bronchodilatateur de délai d'action rapide par voie inhalée et de corticoïdes par voie orale.»

## Stades de gravité



## Critères de gravité<sup>6</sup>

- Difficulté à parler ou à tousser.
- Impossibilité de s'allonger.
- Agitation ou délire.
- DEP < 150 l/min ou 30 % du DEP habituel.
- Bradycardie, troubles du rythme, signes d'insuffisance cardiaque droite, collapsus, tachycardie (> 120-140 chez l'adulte ou 140-150 chez l'enfant).
- Tachypnée importante.
- Épuisement.
- Hypoxie au saturimètre ou cyanose.
- Silence auscultatoire.
- Persistance d'un DEP inférieur à 70% du DEP habituel une heure après l'administration de bronchodilatateurs.
- Troubles de la conscience ou coma.

ta-2-mimétiques varie de 4 à 10 bouffées toutes les 3 à 4 heures à 6 à 10 toutes les 1 à 2 heures.

- Les corticoïdes oraux doivent être utilisés le plus rapidement possible. La dose recommandée est de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisonne/prednisolone, sans dépasser 60 mg par jour, et poursuivis pendant au moins 5 à 7 jours. L'administration précoce par voie orale est aussi efficace, plus simple et moins coûteuse que la voie intraveineuse.
- En pratique, les exacerbations d'asthme sont rarement liées à une infection bactérienne. L'utilisation d'une antibiothérapie systématique n'est pas recommandée dans la prise en charge d'une exacerbation d'asthme sauf s'il existe des arguments importants en faveur d'une infection respiratoire basse (fièvre, expectoration purulente, imagerie en faveur d'une pneumonie aiguë bactérienne) ou d'une sinusite aiguë.

j4 pour les autres, l'exacerbation devient sévère et doit être traitée par des corticoïdes per os. L'absence d'amélioration correspond à l'utilisation d'un traitement de secours inhalé toutes les 6 heures, ou la persistance de réveils nocturnes.

Les patients à risque de décès par asthme doivent faire l'objet d'une attention particulière. L'identification d'un seul des critères suivants signe le risque vital: hospitalisation en réanimation pour un asthme aigu grave à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie, hospitalisation en pneumologie pour exacerbation d'asthme dans l'année écoulée, prise récente (dans les 30 jours précédents) de corticoïdes oraux, consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action supérieure à un flacon par mois, absence ou inobservance du traitement de fond.

### 3. Quel traitement au cabinet?

Toute exacerbation sévère d'asthme nécessite une prise en charge en urgence avec l'administration d'un traitement bronchodilatateur de délai

d'action rapide par voie inhalée et de corticoïdes par voie orale. L'évaluation clinique permet de rechercher les critères d'urgence ou «drapeaux rouges» qui imposent de faire appel au service médical d'urgence pour une hospitalisation immédiate.

Le traitement médicamenteux immédiat à délivrer pour les exacerbations non graves au cabinet est le suivant :

- $\beta$ 2-agoniste de courte durée d'action (B2CDA salbutamol, terbutaline), par exemple salbutamol 100  $\mu$ g aérosol-doseur, deux pulvérisations dans une chambre à inhalation à répéter toutes les quinze minutes. L'utilisation d'un bêta-2-mimétique en spray délivré dans une chambre d'inhalation apporte une amélioration de la fonction pulmonaire identique à celle obtenue avec une nébulisation (10 bouffées, soit 1 mg, la voie nébulisée est actuellement réservée à la prise en charge hospitalière). L'administration répétée de B2CDA est le moyen le plus efficace pour lever l'obstruction bronchique. La dose recommandée est d'utiliser 4 à 10 bouffées toutes les 20 minutes sur la première heure. Après la première heure, la dose de bê-

Le traitement ambulatoire ne devrait être poursuivi que si le DEP est supérieur à 70% de la valeur habituelle après prise en charge. Dans ce cas, le traitement de fond (corticostéroïde inhalé et  $\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action) doit être adapté au palier de l'asthme (tels que définis par le GINA). Il est très important que la prise en charge en urgence débouche sur un suivi médical.

### 4. Quels critères d'hospitalisation<sup>6</sup>?

- Crise grave non améliorée après le traitement.
- Persistance de signes de gravité après un traitement initial bien conduit.
- Patient seul, isolé.
- Problèmes psychologiques.
- Antécédents d'intubation trachéale et de ventilation mécanique.
- Morbidité concomitante.
- Asthme nocturne.
- Grossesse.
- Exacerbation en dépit de l'utilisation de corticoïdes.

## 5. Que faire après une exacerbation en médecine de ville ou en post-urgence?

La réévaluation médicale doit se faire deux à sept jours après la visite initiale en fonction du contexte médical. Lors de la consultation de suivi, le généraliste doit évaluer la réponse au traitement de l'exacerbation, et réévaluer les facteurs déclenchants potentiels. C'est également l'occasion d'adopter une démarche éducative individualisée centrée sur:

- L'observance thérapeutique.
- La bonne manipulation des systèmes d'inhalation.
- Le contrôle des facteurs aggravants: le sevrage tabagique, les allergies, les vaccinations, la pollution intérieure et extérieure, et l'activité physique.
- Revoir ou élaborer le plan d'action: l'expliquer et l'adapter.

C'est également l'occasion d'évaluer la prise en charge thérapeutique et notamment le traitement de fond, nécessaire au contrôle de l'asthme. Une évaluation de la fonction pulmonaire est recommandée à distance de l'exacerbation (dans un délai de quatre à six semaines). Un patient non contrôlé et/ou exacerbateur fréquent (au moins

2 par an) doit bénéficier d'une évaluation par un pneumologue; de même, qu'en suivi après la survenue d'une exacerbation nécessitant une consultation aux urgences.

## 6. Comment définir un plan d'action asthme (PAA)?

Pour les patients asthmatiques persistants ayant fait au moins une exacerbation dans les 12 mois précédents, il est recommandé d'établir un plan d'action par écrit en prenant en compte le degré de contrôle de l'asthme et la capacité de compréhension/adhésion au traitement du patient. Le PAA est associé à une démarche éducative.

Le plan précise l'identification des signes d'aggravation de la maladie et la conduite à tenir (augmentation du traitement bronchodilatateur de courte durée d'action, éventuellement prise de corticoïdes par voie générale). Le plan d'action peut reposer sur les symptômes, le DEP et le besoin en traitement de secours.

- **Zone verte:** prise du traitement de fond habituel et du traitement de secours si besoin.

- **Zone jaune:** à partir de critères cliniques prédéfinis, les traitements doivent être adaptés. Une augmen-

tation des prises du traitement de secours (jusqu'à 8 bouffées par jour soit le bronchodilatateur d'action rapide, soit l'association budésonide-formotérol et béclométhasone-formotérol) est préconisée. Il s'y associe une augmentation du traitement de fond.

Pour les patients traités par des posologies faibles ou moyennes de corticoïdes inhalés, il est possible de quadrupler la dose de CSI pour 14 jours. En cas de prescription habituelle de l'association budésonide/formotérol 200 µg/6 µg ou béclométhasone/formotérol 100 µg/6 µg en traitement de fond, il est possible d'augmenter jusqu'à 8 bouffées par jour. Pour les autres associations fixe (CSI-LABA) il est possible de prescrire la posologie maximale de l'AMM pour 14 jours.

Le patient doit être éduqué à surveiller l'évolution de son asthme et passer à la zone rouge si besoin.

- **Zone rouge:** la prise du bronchodilatateur adrénergique d'action rapide doit être régulière et importante (par exemple 4 à 10 bouffées de salbutamol toutes les 20 minutes durant la première heure). Le patient doit débiter immédiatement une corticothérapie orale : pour les adultes la prednisolone ou un équivalent à 0,5 à 1 mg/kg/jour, sans dépasser 60 mg/jour, généralement pendant 5 à 7 jours (si résolution du bronchospasme).

Le patient doit se savoir en danger et il doit se rapprocher d'une structure de soins. ■

Références:

1. <https://splf.fr/recommandations-pour-la-prise-en-charge-et-le-suivi-des-patients-asthmatiques-adultes-2021/>
2. *Global initiative for asthma* - <https://ginasthma.org/severeasthma/>  
<https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>
3. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/prevalence-de-l-asthme-chez-l-adulte-en-france-donnees-de-la-cohorte-constances>
4. Wu D, Bringham E, McCormack M. Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):435-452. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.004.
5. <https://www.chl.lu/tags/asthme>
6. Tabouring P, Gambhir L. Prêts pour 81 situations urgences en médecine générale. Ed ScooPmed, 2022

**Ce plan d'action a été développé par l'école de l'asthme du CHU de Reims**

**// MON PLAN D'ACTION**

Lors de la consultation à l'hôpital, l'infirmière d'éducation thérapeutique avec l'accord du pneumologue peut vous proposer un plan d'action personnalisé.

Ce plan combine l'utilisation du DEP avec la connaissance de vos symptômes et la modification de posologie du traitement de base.

**ZONE VERTE : J'AI DE L'ASTHME SANS SYMPTÔMES**

- Je n'ai pas de toux, de respiration sifflante, d'oppression ou de souffle court.
- Je ne suis pas réveillé la nuit par mon asthme.
- Je ne suis pas limité(e) dans mes activités physiques, quotidiennes, professionnelles ou scolaires.

DEP >

Mon asthme est contrôlé. Pour ne pas avoir de symptômes, je dois prendre ces médicaments de contrôle tous les jours :

MEDICAMENT	QUANTITE	QUAND
.....	.....	.....
.....	.....	.....

**ZONE JAUNE : J'AI DES SYMPTÔMES DE L'ASTHME**

- Je tousse, j'ai une respiration sifflante ou le souffle court, je suis oppressé(e) dans la journée, quand je fais de l'exercice ou que je dors.
- Je dois utiliser mon bronchodilatateur de secours plus de trois fois par semaine pour soulager mon asthme.
- Je suis limité(e) dans mes activités au quotidien.

DEP [    ] et [    ]

**ZONE ROUGE : JE SUIS EN DANGER ET J'AI BESOIN D'AIDE**

- Mes symptômes de l'asthme s'aggravent malgré la modification de mon traitement.
- Mon bronchodilatateur de secours ne semble pas m'aider.
- Je ne peux plus faire aucun type d'activité.
- Je n'arrive plus à parler et/ou à marcher sans être essouffé(e).
- Mon DEP ne remonte pas. J'ai peur.
- J'ai les lèvres ou les ongles bleus.

DEP <

Il s'agit d'une urgence.

J'appelle le SAMU 15 ou 112 (portable).

• En attendant le SAMU, je prends 2 bouffées de ..... toutes les 10 minutes.

# 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)







**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<sup>e</sup> 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 de l'hydrolyse 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.





## Il faut insister tant que ce n'est pas clair

*Un homme de 80 ans, en bon état général, se présente à la consultation d'urologie dans les suites d'un épisode hématurique. Une infection urinaire a été mise en évidence par son médecin traitant et traitée. Le patient n'a pas présenté de douleur lombaire, de mictalgie, de fièvre ni de fuite urinaire.*

Dr A.M. Bilas

**L'anamnèse** systématique relève 3 mictions nocturnes et un jet satisfaisant. Le patient est connu pour adénome prostatique (biopsies systématiques rassurantes il y a 14 ans, suite à une augmentation des PSA) et diverticules vésicaux. Il n'y a pas eu de suivi.

L'examen clinique est banal, le toucher rectal trouve une prostate lisse, peu suspecte. L'échographie transrectale décrit une hypertrophie glandulaire, volume évalué à 96 cm<sup>3</sup>. L'échographie transpéritéale montre des contours rénaux réguliers, absence de dilatation des cavités pyélocalicielles. On retrouve une vessie de lutte et les diverticules. L'urétrocystoscopie confirme un urètre prostatique significativement obstrué et décrit une stase importante et la présence de plusieurs microcalculs au sein des diverticules, sans lésion vésicale suspecte. Un uroscanner est réalisé pour exclure formellement une autre cause d'hématurie: il décrit un kyste rénal d'aspect bénin et confirme les données échographiques.

Devant les risques infectieux, de décompensation du detrusor et de dégradation de la fonction rénale, une diverticulectomie et une prostatectomie sont proposées au patient qui refuse. La tamsulosine est prescrite.

Le suivi à 8 mois est stable: pas de modification sur le plan fonctionnel urinaire, absence d'infection, fonction rénale normale. Le traitement associe alors le dutastéride à la tamsulosine.

Un an plus tard, le patient est hospitalisé pour récurrence d'hématurie macroscopique et rétention urinaire. Il n'y a pas d'infection. A l'échographie, le volume prostatique est estimé à 50-60 cc et il existe de multiples calcifications au niveau de l'adénome mais pas de zone hypoéchogène suspecte. Une chirurgie de désobstruction par voie endoscopique associée à une exérèse des diverticules est réalisée et se déroule sans complication. Les jours suivants cependant, le patient présente une insuffisance rénale aiguë et une légère ectasie bilatérale des cavités rénales. Des sondes JJ sont mises en place. Malgré la disparition des dilatations, la fonction rénale mettra presque 1 mois à se normaliser: l'hypothèse retenue est celle d'une nécrose tubulaire rénale post-opératoire. L'anatomopathologie des copeaux prostatiques indiquera la présence de carcinome in situ au niveau des îlots de von Brunn.

La concertation oncologique multidisciplinaire (COM) préconise une simple surveillance au vu du contexte global. Le suivi à 3 mois est très satisfaisant

tant sur le plan clinique que biologique.

Malheureusement, 8 mois après l'intervention, le patient récidive une hématurie macroscopique; une infection urinaire basse à E.Coli est démontrée et traitée. Sous lavage vésical continu, l'évolution est favorable dans un 1<sup>er</sup> temps, suivie d'une rétention sur caillotage vésical après ablation de la sonde urinaire. Le scanner abdominopelvien décrit cette fois une forte présomption de processus expansif au niveau du bas uretère droit, avec urétérohydronéphrose homolatérale. Une urétéroscopie est réalisée et l'origine de l'hématurie est confirmée: une lésion parenchymateuse suspecte est présente à 2 cm en amont du méat, s'étendant sur plus d'1,5 cm de long. Des biopsies sont réalisées, la lésion est réséquée incomplètement et une sonde JJ est mise en place. Le bilan indiquera une extension vraisemblable à la paroi vésicale et une petite infiltration des tissus graisseux périurétéraux, sans adénomégalie pathologique. Pas d'autre lésion suspecte au PET-scanner. L'anatomopathologie du prélèvement est en faveur d'un carcinome urothélial de haut grade infiltrant le tissu conjonctif sous-épithélial, le prélèvement ne comprenant pas de couche musculaire (stade au moins pT1).

La COM urologique considère une tumeur localement avancée dont le stade est probablement sous-estimé. La sanction chirurgicale à visée curative (néphro-urétérectomie droite avec cysto-prostatectomie radicale et dérivation selon Bricker) apparaît fort lourde pour le patient eu égard à son âge. Une immunothérapie est envisagée et un bilan gériatrique dressé. Malheureusement, l'examen immuno-histochimique ne sera pas favorable: absence d'expression significative de PD-L1 (CPS < 10%) et de surexpression de PD-L1 (TPS < 1%).

Ces résultats sont parvenus il y a quelques jours. Entretemps, le patient

a récidivé une hématurie, avec déglobulisation justifiant la transfusion de 2 unités de sang.

Le lavage a permis de tarir le saignement. En l'absence de contre-indication absolue au geste opératoire curatif, et considérant les droits du patient et à la décision partagée, l'alternative thérapeutique a été proposée: perspective curative avec amputation, stomie définitive, risque opératoire non négligeable et possibilité de dialyse chronique versus attitude palliative (vaporisation de la lésion à but hémostatique) avec risque de récurrence hématurique et certitude d'évolution néoplasique.



## L'hématurie

*L'hématurie ou présence de sang dans les urines, peut être microscopique (> 10 hématies/mm<sup>3</sup>) ou macroscopique (urines rosées, rouges ou brunâtres). Elle traduit une atteinte bénigne ou maligne de l'appareil urinaire et sera prise en charge par l'urologue ou par le néphrologue en fonction de son origine. Dans la majorité des cas, l'examen initial permet d'orienter le bilan et conditionne le choix des examens complémentaires.*

En cas d'hématurie macroscopique, le test des 3 verres de Guyon permet de distinguer l'hématurie

- Initiale: origine sous le sphincter vésical, orientant vers une origine uréthroprostatique.
- Terminale: atteinte vésicale.
- Totale: pas d'orientation sur la localisation de l'atteinte (urologique ou néphrologique).

Lorsqu'elle s'associe à un syndrome obstructif ou irritatif, l'hématurie est probablement urologique. C'est aussi le cas lorsqu'une hématurie macroscopique présente des caillots. La présence d'hypertension artérielle (HTA),

de protéinurie ou d'œdèmes évoque par contre une pathologie néphrologique.

### Il n'existe pas de corrélation entre le type d'hématurie et la gravité de la maladie causale

L'anamnèse recherche les signes et symptômes associés (mictalgie, dysurie, pollakiurie, douleur lombaire ou pelvienne aiguë ou chronique, fièvre, perte de poids/d'appétit, asthénie...), les facteurs de risque d'un carcinome urothélial (Tableau 1), une notion de voyage en zone endémique de bilhar-

Tableau 1.  
Facteurs de risque d'une tumeur urothéliale

Age ≥ 50 ans
Sexe masculin
Tabagisme actif ou sevré
Exposition professionnelle à des carcinogènes: <b>amines aromatiques</b> et nitrosamines, hydrocarbures (essence sans plomb, perchloréthylène, pentachloroéthane), acétate de plomb et de nickel, dérivés de la houille ( <b>goudrons</b> , huiles, brai), <b>colorants</b>

ziose ou de tuberculose, un traumatisme récent.

Les antécédents familiaux de néphropathie, de polykystose hépatorenale, de cancer rénal, prostatique ou urothélial sont notés, de même que les antécédents personnels d'intérêt: trouble de coagulation inné ou acquis, HTA, insuffisance rénale (IR), surdité, diabète, drépanocytose, infection ORL récente, endométriose pelvienne, maladie systémique, insuffisance cardiaque ou hépatique, infection urinaire, lithiase et/ou colique néphrétique, tumeur urologique,

«Le type d'hématurie ne préjuge pas de sa cause et n'est pas corrélé à la gravité de la maladie causale.»

chimiothérapie par cyclophosphamide ou irradiation pelvienne, intervention urologique (endoscopique ou chirurgicale).

On relève les médicaments pris récemment.

L'hématurie sera décrite dans la mesure du possible: initiale, terminale ou totale, avec ou sans caillot.

En cas d'hématurie macroscopique, l'examen clinique consiste dans un 1<sup>er</sup> temps à évaluer les signes de gravité, notamment le retentissement hémodynamique: pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie, polypnée ou dyspnée, hypotension voire marbrures, mais aussi signes d'HTA maligne (néphropathie sévère).

Un globe vésical (rétention aiguë sur caillottage) doit impérativement être exclu par palpation hypogastrique.

Ensuite, on cherchera des signes d'orientation étiologique: fièvre, palpation des fosses lombaires, douleur à la percussion, points costo-musculaires, varicocèle (compression de la veine spermatique gauche ou de la veine cave, parfois évocatrice d'une tumeur rénale gauche), œdème des membres inférieurs. Le toucher pelvien fait partie intégrante de l'examen, à la recherche d'une masse pelvienne, notamment prostatique chez l'homme.

## Physiopathologie

Lorsqu'elle est d'origine urologique, l'hématurie correspond à une effraction micro-ou macroscopique de vaisseaux sanguins dont le contenu se retrouve en contact avec la lumière de la voie excrétrice, du fond d'un calice jusqu'à l'urètre alors que l'origine néphrologique correspond au passage des hématies à travers la membrane basale glomérulaire altérée.

Les hématuries macroscopiques d'origine néphrologique se présentent

### Tableau 2. Étiologie des hématuries urologiques

Causes fréquentes	Causes rares
Infection urinaire (cystite hémorragique)	Tumeur bénigne du rein (angiomyolipome)
Carcinome urothélial: vessie, voie excrétrice supérieure	Tumeur bénigne de la voie excrétrice supérieure
Cancer du rein	Tuberculose
Lithiase urinaire	Bilharziose
Cancer ou adénome prostatique	Malformation vasculaire
Prostatite aiguë	Exercice physique important: contextuel (diagnostic d'exclusion)
Traumatisme du rein ou des voies urinaires: contextuel	

sans caillot en raison de l'action fibrinolytique de l'urokinase tubulaire.

**Le bilan étiologique** est toujours indispensable: **un traitement anti coagulant peut favoriser une hématurie mais n'est jamais à considérer comme sa cause et ne dispense pas d'un bilan exhaustif.**

La démarche de première intention recherche les causes les plus fréquentes ou les plus graves (infection, lithiase, néphropathie, cancer rénal ou de la voie excrétrice) et sera semblable, que l'hématurie soit micro- ou macroscopique.

Lors d'une hématurie isolée, une cause urologique sera éliminée avant de s'orienter vers une cause néphrologique, particulièrement chez les personnes > 40 ans ou avec facteurs de risque de tumeur de l'épithélium urinaire.

**L'hématurie isolée, qu'elle soit micro- ou macroscopique ne préjuge pas de son étiologie.**

Causes urologiques (Tableau 2)

- Infections urinaires (et parasitoses): cause la plus fréquente d'hématurie, elles peuvent concerner la voie

excrétrice (cystite, urétrite, prostatite...) ou le rein (pyélonéphrite). Le tableau clinique est évocateur: brûlure mictionnelle, pollakiurie, douleur lombaire, fièvre.... Le diagnostic sera confirmé par le sédiment et la culture urinaire qui montrera des germes habituels (*E. Coli*, entérobactéries...) ou en rapport avec un contexte épidémiologique particulier:

- Tuberculose urinaire: immunodépression, localisation pulmonaire, leucocyturie aseptique, calcifications des parois vésicales ou urétérales (aspect de vessie porcelaine).
- Bilharziose: zone endémique (Afrique du N, péninsule arabe), hyperéosinophilie. Diagnostic par la recherche d'œufs: 3 jours de suite à l'examen direct des urines (faible sensibilité) ou lors d'un prélèvement de muqueuse vésicale (ou rectale) par voie endoscopique.

- Lithiase urinaire: touche 5-15% de la population. Le tableau peut être paucisymptomatique (troubles mictionnels) ou bruyant (colique néphrétique). C'est l'imagerie qui permettra de confirmer le diagnostic (scanner abdominopelvien sans contraste ou abdomen à blanc + échographie en phase aiguë,

uroscanner en dehors de la phase aigüe).

- **Tumeur urothéliale:** elle doit toujours être éliminée en présence d'une hématurie isolée (micro- ou macroscopique). Elle peut toucher la vessie ou les voies excrétrices supérieures. Le bilan nécessitera au minimum un uroscanner, une cytologie urinaire et une cystoscopie.
- **Tumeur rénale:** elle peut être révélée par une hématurie micro- ou macroscopique totale isolée ou associée à des douleurs lombaires chroniques et être bénigne (angiomyolipome) ou maligne (carcinome à cellules claires). Elle sera objectivée par échographie ou scanner abdominopelvien injecté.
- **Hématurie iatrogène:** sondage vésical, cathéter sus-pubien, résection endoscopique (avec hématurie vers J10 par chute d'escarre), lithotritie extracorporelle, biopsie rénale...
- **Traumatisme:** l'hématurie peut être liée à la fracture du parenchyme rénal, à une atteinte du pédicule vasculaire ou à une plaie vésicale. C'est la stabilité hémodynamique qui orientera le choix des examens complémentaires (uroscanner ± artériographie si atteinte du pédicule, échographie si patient stable).
- **Origine prostatique:** une hématurie macroscopique initiale (ou totale si saignement abondant) est un signe rarement révélateur d'un cancer de prostate; elle sera plus souvent en relation avec une prostatite ou une hypertrophie et reste un diagnostic d'exclusion.

### Causes néphrologiques

- **Néphropathie glomérulaire** (Tableau 3): syndrome néphrotique ou néphritique associant généralement une hématurie microscopique à une protéinurie, parfois des œdèmes. Le

sédiment montre des hématies déformées et/ou des cylindres hyalins. Le diagnostic est précisé par la biopsie rénale.

- **Néphropathie interstitielle immuno-allergique**
- **Polykystose rénale:** maladie héréditaire évoluant vers l'IR, pouvant se compliquer d'une hémorragie intra-kystique dont le diagnostic est échographique.
- **Néphropathies d'origine vasculaire** directe (athérosclérose, spasme vasculaire...) ou indirecte (compression vasculaire de la médullaire par une inflammation du tissu interstitiel et augmentation de la pression intrapyélique): hématurie généralement macroscopique.
- **Nécrose papillaire:** nécrose ischémique des papilles rénales, de causes multiples (diabète, analgésiques, drépanocytose, uropathie obstructive, syndrome hémolytique et urémique, pyélonéphrite,...) pouvant se présenter comme une colique néphrétique par migration des fragments papillaire dans l'uretère, parfois associée à de la fièvre et/ou à une IR. L'uroscanner montre une amputation caliciale.

- **Infarctus rénal:** douleur lombaire brutale difficile à calmer. Diagnostic par scanner abdominopelvien injecté, angio-IRM ou écho-Doppler. Prise en charge dans les 6 h par reperméabilisation de l'artère rénale (stent ou thrombectomie).
- **Thrombose d'une veine rénale** (contexte de syndrome néphrotique).
- **Hématurie d'effort:** hématurie micro- (80%) ou macroscopique (20%), survenant après une activité physique prolongée ou un effort violent. Elle est due à des micro-traumatismes rénaux ou vésicaux en relation avec l'exercice et à une augmentation de la perméabilité glomérulaire durant l'effort. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion qui justifie une réévaluation après quelques jours de repos, la persistance d'une hématurie à distance de l'effort nécessitant un bilan plus exhaustif

Le **diagnostic différentiel** impose une cytologie quantitative et qualitative.

- **Hémorragie de voisinage:** menstruations, métrorragies, hémospemie, ...  
Test positif à la bandelette urinaire détectant l'hème positif; après centri-

**Tableau 3. Principales étiologies des hématuries d'origine glomérulaire**

Glomérulonéphrite à dépôts d'IgA primitive (maladie de Berger).
Glomérulonéphrite à dépôts d'IgA secondaire: purpura rhumatoïde, cirrhose.
Glomérulonéphrite rapidement progressive: dégradation de la fonction rénale en quelques semaines; syndrome pneumo-rénal: maladie de Wegener, syndrome de Goodpasture.
Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (++) chez l'enfant): syndrome néphritique aigu faisant suite à une infection le plus souvent ORL à Streptocoque.
Glomérulonéphrite chronique membrano-proliférative.
Syndrome d'Alport (++) chez l'enfant): pathologie héréditaire associant hématurie micro- ou macroscopique récidivante, surdité bilatérale et atteinte ophtalmologique. Contexte familial évocateur.
Glomérulonéphrite chronique extracapillaire.



«Une cytologie quantitative et qualitative est indispensable pour confirmer une hématurie.»

fugation, seul le sédiment est rouge, le surnageant est clair, comme dans l'hématurie.

- Coloration des urines :
  - D'origine alimentaire: betteraves, mûres, myrtilles, rhubarbe, chou rouge, colorant...
  - D'origine médicamenteuse: rifampicine, érythromycine, métronidazole, vitamine B12, salazopyrine, laxatifs contenant de la phénolphtaléine.
  - Par contact avec un antiseptique: povidone-iodine, eau de Javel.

Test à la bandelette urinaire négatif; après centrifugation, le surnageant est rouge.

- Pathologie métabolique :
  - Hémoglobinurie (hémolyse) et myoglobinurie (rhabdomyolyse): test à la bandelette urinaire positif (hème); après centrifugation, le surnageant est rouge.
  - Urobilinurie, porphyrie, intoxication au plomb: test à la bandelette

urinaire négatif; après centrifugation, le surnageant est rouge.

### Examens complémentaires

Après confirmation de l'hématurie (cytologie quantitative et qualitative), une culture urinaire sera systématiquement réalisée, avec recherche spécifique de bilharziose ou de tuberculose si le contexte est évocateur. En dehors de l'épisode aigu d'hématurie macroscopique, le dosage de la protéinurie évoquera une atteinte glomérulaire si elle est supérieure à 0,5 g/24 h.

La biologie sanguine peut montrer une altération de la fonction rénale qui oriente vers une origine néphrologique en l'absence d'obstacle (globe vésical, caillottage ou lithiase de la voie excrétrice), une anémie aiguë ou chronique, un syndrome inflammatoire aigu... Un bilan d'hémostase de base (INR, TCA) détecte un facteur favorisant le saignement.

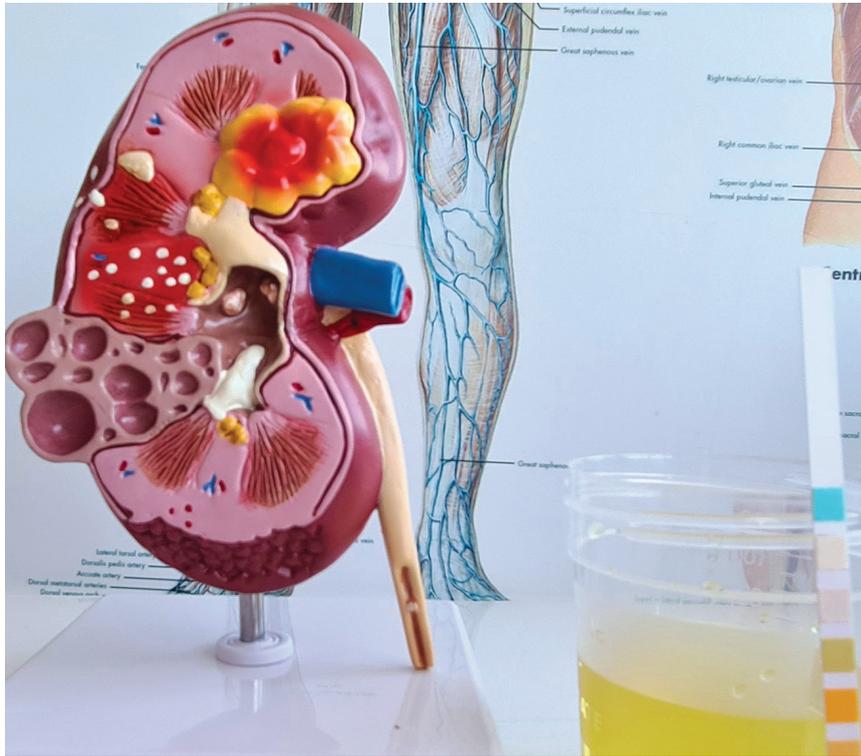
Sur le plan morphologique, l'examen de première intention est l'échographie urinaire: bien que peu performante pour explorer les uretères, elle renseigne sur les reins, la vessie, la prostate et décrit les kystes, les dilatactions cavitaires, la présence d'une tu-

meur... On peut y coupler une étude Doppler des vaisseaux rénaux. Elle est facilement accessible mais peu sensible pour les lésions de petite taille: sa négativité ne dispense pas de compléter le bilan.

*La radio d'abdomen à blanc* n'est plus recommandée en 1<sup>ère</sup> intention mais peut être couplée à l'échographie aux Urgences, pour recherche de lithiase radio-opaque.

*L'uroscanner* a remplacé l'urographie IV et est l'examen de référence pour l'étude du parenchyme rénal et des voies excrétrices supérieures, proposé lors du bilan de 2<sup>e</sup> intention. Il a une sensibilité supérieure à l'échographie pour détecter des tumeurs et calculs de petite taille. L'acquisition en phase artérielle peut renseigner sur une anomalie des vaisseaux rénaux ou la présence d'une fistule aorto-urétérale. En cas de contre-indication, il sera remplacé par une uro-IRM. La seule place de l'artériographie est la haute suspicion d'atteinte vasculaire, notamment lors d'un traumatisme rénal, dans le but d'objectiver un saignement actif et de l'emboliser.

L'endoscopie urologique fait partie intégrante du bilan étiologique. Elle est nécessaire en cas d'hématurie isolée



en présence de facteur de risque de malignité ou en cas de suspicion de bilharziose.

*L'urétroscopie* a lieu au cabinet, sous anesthésie locale (gel intra-urétral). Elle permet l'exploration jusqu'aux méats vésico-urétéraux.

*L'urétéroscopie* se fait sous anesthésie générale au bloc opératoire; elle explore le haut appareil et permet les biopsies: elle n'est indiquée que lorsque les examens précédents suspectent une pathologie haute ou sont non concluants en présence de facteur de risque de tumeur urothéliale.

La demande d'examens anatomopathologiques dépendra des résultats du bilan de 1<sup>ère</sup> intention. La cytologie urinaire (Papanicolaou) a une sensibilité élevée (> 90%) pour la détection de

cellules tumorales de haut grade mais une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade. Une cytologie négative ne dispense pas d'un bilan endoscopique. La ponction-biopsie rénale sous anesthésie locale et guidée par échographie sera envisagée en cas de suspicion de néphropathie glomérulaire ou de maladie de Berger ou encore lors d'une altération récente et rapide de la fonction rénale.

**La prise en charge** d'une hématurie est étiologique.

En phase aiguë d'une hématurie macroscopique, l'hospitalisation et un avis urologique sont requis en cas de rétention urinaire ou d'émission de caillots en grande quantité.

Le cathéter sus-pubien est contre-indiqué car pourrait aggraver le stade

d'une éventuelle lésion cancéreuse (dissémination le long du trajet). Une sonde urinaire à double courant sera mise en place pour irrigation vésicale et lavage continu sous surveillance des volumes entrés/sortis. Un décaillotage endoscopique au bloc est parfois nécessaire. On pensera à ajuster l'hydratation, surveiller la diurèse et la coloration des urines.

Devant une hématurie microscopique isolée et asymptomatique, et pour autant que le bilan de 1<sup>ère</sup> intention ne permette pas d'orienter vers une cause, il faut systématiquement poursuivre l'enquête à la recherche d'une tumeur de l'appareil urinaire.

En cas de négativité, une surveillance est à discuter, dont le rythme et les principes sont mal définis. La surveillance est d'autant plus recommandée qu'il existe des facteurs de risque de tumeur urothéliale.

## Que retenir?

Une cytologie quantitative et qualitative est indispensable pour confirmer une hématurie. Le bilan étiologique est systématique, que l'hématurie soit isolée ou non, même si le patient est sous anticoagulants. Le type d'hématurie ne préjuge pas de sa cause et n'est pas corrélé à la gravité de la maladie causale. Si le bilan n'est pas concluant, un suivi doit être mis en place. ■

### Références:

- Masson A. 2021 «Hématurie» DOI <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-du-urologie-5eme-edition/chapitre-14-hematurie/> consulté le 21/05/2023
- Hemett, Ould Maouloud et al. "Hématurie: quel algorithme pour une stratégie diagnostique efficace ?" Revue médicale suisse 6 (2010)
- Hery M., Conso F., Goutet P. 2006 «En finir avec le cancer de la vessie en milieu professionnel». Hygiène et sécurité du travail n° 203. DOI <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=PR%2023>

«Un traitement anti-coagulant peut favoriser une hématurie mais n'est jamais à considérer comme sa cause et ne dispense pas d'un bilan exhaustif.»

Cher docteur,

Bayer a le plaisir de vous annoncer que, depuis le 1er mai 2023, **Kerendia® (finérénone)<sup>1</sup>** est inscrit sur la liste positive des médicaments pris en charge par l'assurance maladie au Grand-Duché de Luxembourg pour les patients adultes atteints de diabète de type 2 (T2D).

**Kerendia®** 10 ou 20 mg (1x par jour) est un MRA (antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes) non stéroïdien qui peut être un complément au traitement standard actuel chez vos patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et de diabète de type 2 grâce à son mécanisme d'action unique qui freine la dégradation rénale tout en assurant également une protection cardiovasculaire.

Ce nouveau remboursement a été obtenu **grâce à l'étude FIDELIO<sup>2</sup>**. Cette étude, menée sur plus de 5.600 patients atteints de T2D et de CKD (stades 3 et 4) et présentant une albuminurie élevée, a montré que l'association du **Kerendia®** au SoC (sur un suivi médian de 2,6 ans) a entraîné les réductions statistiquement significatives suivantes :

- ↓ 18% du risque de progression de la dégradation des lésions rénales (càd. survenue de lésions rénales, diminution prolongée de  $\geq 40\%$  de l'eGFR ou mortalité)
- ↓ 14% du risque d'événements CV (càd. décès CV, MI non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation pour HF)
- ↓ 31% de l'UACR (au mois 4 par rapport à la baseline, réduction qui se maintient jusqu'à la fin de l'étude)

La pertinence clinique de ces résultats a également été récemment confirmée au niveau international par l'inclusion de Kerendia dans les directives<sup>3</sup> de l'ADA (recommandation de grade A) et, par la suite, dans 'Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD'<sup>4</sup>.

Vous trouverez ci-dessous un aperçu des différents dosages et prix correspondants.

Description	Nat code LU	Publ. Price (VAT incl.)	Positive list*	Reimbursement
Kerendia® 20mg, 28 comp.	0930625	€ 69,24	Y	80%
Kerendia® 20mg, 98 comp.	0930639	€ 218,38	Y	80%
Kerendia® 10mg, 28 comp.	0930575	€ 69,24	Y	80%
Kerendia® 10mg, 98 comp.	0930589	€ 218,38	Y	80%

\* Liste positive des médicaments GDL

Pour de plus amples informations sur l'utilisation de **Kerendia®**, veuillez consulter ci-après le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Veuillez agréer, cher Docteur, nos salutations distinguées.

Date lasted revised: 16-05-2023 - PP-KER-LU-0013-1

# Le «Nutri-Score»: vers un étiquetage nutritionnel harmonisé obligatoire en Europe?

Le 9 mai 2023, un groupe de 315 scientifiques et professionnels de la santé affiliés à plusieurs universités et centres de recherche européens – y inclus le Dr Torsten Bohn du groupe de recherche «NutriHealth» du «Department of Precision Health» (DoPH) du LIH – a publié un rapport scientifique expliquant les raisons pour lesquelles le «Nutri-Score» devrait être adopté comme étiquetage nutritionnel obligatoire harmonisé en Europe.



## Qu'est-ce que le Nutri-Score?

Dans le cadre de sa stratégie «De la ferme à la table», la Commission européenne s'est engagée à proposer un système d'étiquetage nutritionnel obligatoire et harmonisé sur le devant des emballages, applicable dans toute l'Union européenne d'ici 2023.

Le «Nutri-Score» a été développé pour faciliter la compréhension des informations nutritionnelles par les consommateurs et pour les aider à faire des choix éclairés et plus sains, en complément des recommandations alimentaires, ainsi que pour encourager les industriels à améliorer la qualité nutritionnelle de l'offre alimentaire. Il consiste en un logo nutritionnel en face avant des emballages des denrées alimentaires, caractérisant la valeur nutritionnelle des aliments et des boissons. Pour l'attribution du score, l'algorithme met en relation les nutriments et aliments à favoriser (les protéines, légumes, légumineuses, fruits, fruits à coques, fibres, huiles d'olive, de noix de colza) et à limiter (l'énergie, les acides gras saturés, le sucre, le sel) et affiche une classification allant de «A» vert foncé (aliment recommandé) jusqu'au «E» rouge foncé (aliment moins recommandé) sur la denrée alimentaire.

## Une adoption politiquement «complexe»

Cependant, l'adoption harmonisée du Nutri-Score dans l'ensemble de l'UE a été jusqu'à présent retardée à cause de la réticence des représentants de certaines grandes entreprises alimentaires et de certains secteurs agricoles, notamment les secteurs du fromage et de la viande transformée, basée sur des arguments d'ordre économique et politique. De ce fait, l'utilisation du Nutri-Score n'est actuellement pas obligatoire en Europe (le Score est utilisé dans 7 pays actuellement), et les entreprises ne sont donc pas obligées à l'implémenter. Toutefois, s'ils décident de l'utiliser pour un de leurs produits, ils doivent l'appliquer à l'ensemble de leurs produits.

## Une validité scientifiquement prouvée

Afin d'aborder les doutes persistants du secteur alimentaire et soutenir l'implémentation d'un étiquetage nutritionnel obligatoire au niveau de l'Union européenne, 315 scientifiques et professionnels de la santé travaillant dans de nombreux domaines et réunis dans le «Groupe de scientifiques et professionnels de la santé européens soutenant le Nutri-Score», ont publié le 9 mai dernier un rap-

port scientifique de 61 pages avec 105 références. Ce rapport intitulé «Pourquoi la Commission européenne doit choisir l'étiquetage nutritionnel Nutri-Score – un outil de santé publique basé sur des preuves scientifiques rigoureuses – comme l'étiquetage nutritionnel obligatoire harmonisé pour l'Europe» met en avant des arguments solides en faveur du Nutri-Score, notamment:

1) Plus d'une centaine d'études scientifiques publiées depuis 2014 dans des revues internationales à comité de lecture dans une vingtaine de pays (y compris des études de cohortes impliquant plus de 500 000 sujets avec un suivi à long terme) valident tout d'abord l'algorithme sous-jacent au calcul du Nutri-Score en termes de sa capacité à discriminer la qualité nutritionnelle des aliments – en cohérence avec les recommandations alimentaires, son association avec la qualité du régime et son association avec l'état de santé des consommateurs – ainsi que son efficacité concernant sa bonne perception et compréhension par les consommateurs, notamment auprès des populations défavorisées, et sa capacité à les guider vers des choix alimentaires plus favorables à la santé du point de vue nutritionnel.

Le Dr Torsten Bohn (troisième de gauche à droite) et son équipe «NutriHealth» au LIH.



2) L'algorithme du Nutri-Score est continuellement adapté et amélioré par un Comité scientifique dédié, composé d'experts européens indépendants. Au Luxembourg, ceci est représenté par l'équipe «NutriHealth» du LIH. La récente mise à jour du Nutri-Score s'appliquera en 2023. Elle permettra de corriger certaines limites identifiées du Nutri-Score et donc de mieux aligner le Nutri-Score sur les recommandations nutritionnelles de santé publique. A ce jour, 2 rapports et modifications ont été effectués et acceptés.

3) Les conclusions du rapport du Centre commun de recherche européen publié en septembre 2022 soulignent que les consommateurs, y compris ceux à faible revenu, préfèrent les étiquettes sommaires simples, colorées et évaluatives sur la face avant des emballages (telles que le Nutri-Score), qui sont plus faciles à comprendre que les étiquettes monochromes plus complexes et non évaluatives (telles que Nutrinform).

4) Les résultats de la consultation publique lancée par la Commission européenne entre décembre 2021 et mars 2022 ont montré que la majorité des organisations de consommateurs et autres organisations non gouvernementales (ONGs), des citoyens, des

institutions de recherche et d'éducation et des autorités publiques sont favorables à un étiquetage fournissant une information graduelle sur la qualité nutritionnelle globale des aliments (ce qui correspond aux caractéristiques du Nutri-Score).

5) Le soutien qu'il a reçu de nombreuses associations scientifiques européennes, notamment l'Association européenne de santé publique (EUPHA); le Groupe européen sur l'obésité infantile (ECOG); le Réseau européen du cœur (EHN); l'Académie européenne de pédiatrie; des associations de consommateurs, y inclus le BEUC composé de 46 organisations de consommateurs indépendantes de 32 pays européens; et des ONG telles que FoodWatch, présentes dans différents pays européens.

6) Son adoption formelle et sa mise en œuvre dans 7 pays européens à ce jour (France, Belgique, Allemagne, Espagne, Pays-Bas, Luxembourg, Suisse), ce qui démontre la faisabilité de son déploiement, le fait qu'il a reçu un fort soutien de et est largement utilisé par les consommateurs, et a des effets favorables sur les ventes de produits alimentaires dans les magasins.

Le rapport scientifique aborde également des questions qui peuvent être légitimement soulevées sur le Nutri-Score mais qui sont souvent mal utilisées par les groupes de pression. Celles-ci incluent:

- pourquoi il ne prend pas en compte l'ultra-transformation des produits alimentaires;
- pourquoi il est calculé pour 100 g/100 ml;
- pourquoi il n'inclut pas tous les nutriments/composants alimentaires susceptibles d'intéresser les consommateurs;
- pourquoi il ne se substitue pas aux recommandations nutritionnelles générales de santé publique;
- pourquoi il ne pénalise pas les bons produits labellisés AOP et IGP;

- pourquoi il n'est pas une menace pour le régime méditerranéen;
- pourquoi le système «Nutrinform» n'est pas une alternative légitime au Nutri-Score en Europe.

## Des bénéfices concrets pour la santé publique

«Ce rapport scientifique complet et la mobilisation des scientifiques et professionnels de santé européens visent à rappeler aux autorités publiques européennes la nécessité de placer la science et la santé publique au cœur des décisions politiques», explique le Dr Torsten Bohn, chef du groupe de recherche «NutriHealth» du «Department of Precision Health» (DoPH) du LIH. «Cela est en effet le but de la demande d'appliquer une législation imposant l'adoption d'un étiquetage nutritionnel obligatoire sur le devant de l'emballage basée sur la science, comme l'est le Nutri-Score. Son adoption en Europe pourrait favoriser des environnements alimentaires plus sains et aider les consommateurs à réduire leur risque de développer des maladies non transmissibles, et en particulier des pathologies chroniques liées à la nutrition, telles que l'obésité, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension et les cancers, qui représentent un fardeau majeur pour les systèmes de santé dans toute l'UE», il ajoute.

La mise en place du Nutri-Score sur tous les aliments ne résoudra naturellement pas, à elle seule, tous les problèmes liés à la nutrition. Elle pourra par contre contribuer à améliorer les résultats nutritionnels et la santé de la population en tant qu'élément d'une politique nutritionnelle de santé publique plus complète, en aidant les consommateurs à faire des choix alimentaires plus sains au point de vente.

Le rapport scientifique complet, ainsi que la liste des scientifiques et professionnels de santé de l'UE qui le soutiennent, sont téléchargeables sur le site: [nutriscore-europe.blog](https://nutriscore-europe.blog). ■

# Nitze et son cystoscope

*Les anatomistes ont fouillé les animaux morts, examiné les morts dans les hôpitaux. Mais que se passait-il à l'intérieur du corps vivant? L'examen «sur le vif» était bien plus difficile à réaliser. On pratiquait la vivisection sur des animaux, des condamnés à mort. On examinait les victimes sur les champs de bataille, les accidentés des tournois. L'inspection au moyen du cystoscope allait donner une première réponse pour des patients «intacts».*

Dr Henri Kugener

Le médecin Philipp Bozzini (1773-1809) originaire de Mayence, fils d'un immigré italien, présente un endoscope en 1806, illuminé au moyen... d'une bougie et l'appela «Lichtleiter» - conducteur de lumière. Le professeur Ludwig Friedrich Friese (1779-1847) de Halle de faire l'éloge de cet appareil en 1806, il l'avait testé avec succès sur des vagins (!) de patientes hospitalisées dans sa clinique. La faculté de médecine de Vienne en Autriche par contre dénigra l'appareil comme «Spielwerk» - des intrigues!

Le médecin français Pierre Salomon Segalas (1792-1875) présente un spéculum uréthro-cystique en 1821 et le présente à l'Académie des sciences à Paris en 1826. (*Peter Paul Figdor, The Development of Endoscopy in the 19<sup>th</sup> century. Tuttlingen, 2004, p.83-85*).

Le chirurgien parisien Antoine Jean Desormeaux (1815-1882) de reprendre l'idée de la cystoscopie en 1853. Avec son appareil ingénieux, quoique compliqué, il créa l'un des premiers endoscopes utilisables en pratique. Desormeaux nomma son instrument «endoscope» et est donc à juste titre considéré comme le père de l'endoscopie.

Maximilian Nitze était né à Berlin le 18 septembre 1848. Etudes médicales à



Heidelberg, Würzburg et Leipzig où il fut reçu docteur en 1874. Il fut assistant au «Stadtkrankenhaus» de Dresden-Friedrichstadt de 1875 à 1878. C'est là qu'il entreprit les premiers pas pour inspecter les organes internes du corps, soutenu par le technicien Wilhelm Heinrich Deicke (1834-1913) de Dresde et l'opticien Charles Louis Bénèche (1826-1901) de l'université de Berlin...

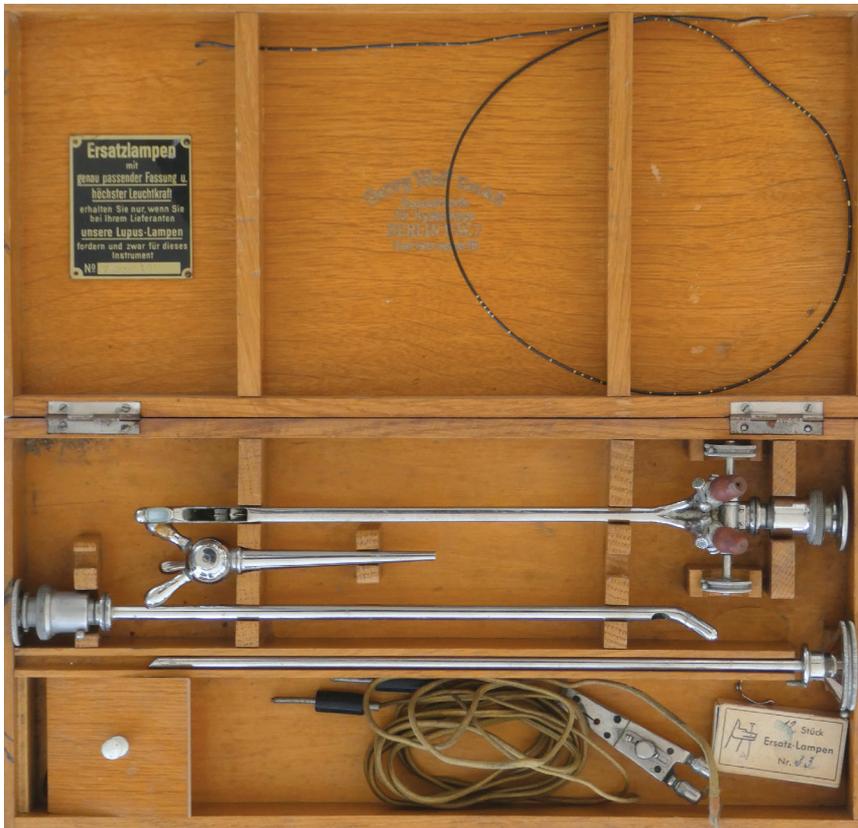
Ce jeune médecin allemand de 29 ans tout juste d'apporter une amélioration décisive à cet appareil: „*Ein glücklicher Zufall sollte mich auf den richtigen Weg führen*“, écrit Nitze. Au cours de travaux de nettoyage,

en polissant l'objectif de son microscope, il vit le clocher de l'église St. Mathieu en face «en format réduit, la pointe». En retournant les lentilles il devait être possible d'agrandir au lieu de rapetisser - de fabriquer un «téléscope» à usage médical! Il fit introduire par Deicke et Bénèche dans un tube en métal une série de lentilles - le tour était joué: le 2 octobre 1877 il put faire la démonstration de son instrument au Collège des médecins, le «*königlich-sächsisches Landesmedicinalcollegium*» sur un macchabée de l'Institut pathologique de l'Université.

Les premiers cystoscopes avaient été équipés d'une ou de deux bougies. Antonin-Jean Desormeaux (1815-1894) utilisa un mélange d'alcool et de térébenthine pour illuminer la vessie. Avec l'aide de cette composition, il avait pu créer une flamme à forte intensité lumineuse qui permit un éclairage latéral. A l'intersection du segment avec le tube se trouvait un miroir incliné à 45 degrés, qui réfléchissait les rayons lumineux dans l'axe du tube et de la sonde et éclairait ainsi l'intérieur du corps à examiner.

Dans une première étape le technicien viennois Josef Leiter était invité à travailler à Dresde, dans une deuxième étape - au vu des résultats peu satisfaisants, Nitze se rendit à Vienne. Il arriva dans la capitale autrichienne en décembre 1878 - le 9 mai 1879 un cystoscope plus maniable fut présenté à la «*k. und k. Gesellschaft der*

«Desormeaux nomma son instrument «endoscope» et est donc à juste titre considéré comme le père de l'endoscopie.»



Cystoscope du fabricant Georg Wolf de Berlin, 18 Karlstrasse datant de 1942 (date tamponnée sur le corps du boîtier) avec ses «Lupus Lampen» était équipé pour le cathétérisme urétéral (Brenner, Casper) - voyez les deux bouchons perforés en caoutchouc rouge.

Ärzte zu Wien» grâce à l'appui de l'urologue viennois Léopold von Dittel (1815-1898), qui non seulement assista lors de la présentation, mais qui avait mis à la disposition de Nitze et Leiter des cadavres et des patients de son département.

„Bisher suchte man bekanntlich eine mehr oder weniger helle Beleuchtung tief gelegener Organe dadurch zu erzielen, dass man das Licht einer ausserhalb des Körpers befindlichen Lichtquelle mittelst eines Reflektors in die Körperhöhle hineinwirft. Bei meinen Instrumenten dagegen wird die Lichtquelle selbst in die Hohlorga-

ne bis in die unmittelbare Nähe der zu beobachtenden Partie eingeführt“ (Nitze, *Eine neue Beobachtungs- und Untersuchungsmethode für Harnröhre, Harnblase und Rectum, Wiener med. Wochenschrift Nr.24, 14 juin 1879*).

Un **filament de platine**, situé à l'extrémité distale de l'instrument était inséré dans la vessie pour éclairer l'intérieur de la vessie. Quelque ingénieuse que fût l'invention, elle était bien difficile à utiliser: un système compliqué de refroidissement par eau, qui circulait en permanence autour du fil

«Un système compliqué de refroidissement par eau, qui circulait en permanence autour du fil incandescent situé dans un tube de verre, était censé protéger le patient des brûlures.»

incandescent situé dans un tube de verre, était censé protéger le patient des brûlures.

Nitze, après des conflits avec Leiter (!) de retourner à Dresde en décembre 1879 et de regagner Berlin en avril 1896 où il inaugura un cabinet au 43 de la «Wilhelmstraße» et une clinique urologique privée au 67 de la «Oranienburgerstraße». Il prit contact avec l'université et fut habilité en 1889 et nommé professeur extraordinaire en 1900. Il est mort - grevé de procès, méconnu et injurié par ses confrères, le 22 février 1906 par suite d'une apoplexie cérébrale foudroyante (Matthias Reuter, Maximilian Nitze, dans: D. Schultheiss, P. Rathert und U. Jonas, *Wegbereiter der Urologie, Springer 2002*).

En 1886 l'urologue Léopold Dittel de Vienne fit ajouter par Leiter - toujours lui, l'éclairage par **ampoule électrique** - une lampe Edison Mignon.

Au «Hofinstrumentenmacher» Josef Leiter eut donc un rôle très particulier dans le développement d'un instrument techniquement performant. Né à Vienne en Autriche le 2 mars 1830 comme fils d'un cordonnier de l'armée, son tour de compagnonnage comme jeune apprenti-mécanicien le mena en Belgique, en Angleterre et en France où il put voir les ateliers de Georges-Guillaume-Amédée Luër et de Joseph-Frédéric-Benoît Charrière. De retour à Vienne il créa une petite entreprise en 1855 - un atelier qui se développa grâce aux commandes de chirurgiens de renommée mondiale comme Théodor Billroth et Henry Jacob Bigelow. En 1879 il aida Nitze à mettre en marche le premier cystoscope à fil incandescent. Il est mort à Vienne le 21 mars 1892 „Ferner starben (...) und gestern der chirurgische Instrumentenfabrikant Herr Josef Leiter, 9. Bezirk, Mariannengasse Nr.11 wohnhaft, im Alter von 63 Jahren“ (Neues Wiener Tagblatt, 22 mars 1892). ■

# La Maison Dôme

*Aux portes de Bruxelles, en plein cœur de la nature, jaillit la Maison Dôme. Ce centre de santé-bien-être holistique promet une expérience unique de partage, de ressourcement et de reconnexion à soi. Une parenthèse enchantée à (re)découvrir sans tarder.*



Avec ses matériaux bio-sourcés et ses formes inspirées de la Nature, la Maison Dôme ne ressemble à aucun endroit dans le monde. Fruit de recherches en psychologie environnementale, l'endroit qui marie architectures sacrées orientales et occidentales, la biologie de l'habitat et la géobiologie dégage une âme protectrice et bienveillante d'une rareté et d'une beauté infinies. Pénétrer la Maison Dôme et ses espaces fluides et épurés, c'est s'offrir l'occasion de se reconnecter à son être authentique et profiter d'un moment de paix intérieure.

## L'Aquadôme

Au-delà de son architecture exceptionnelle, la Maison Dôme est avant tout une maison d'eau. Au cœur de l'endroit, on trouve un bassin où une équipe de thérapeutes prodiguent des soins holistiques et uniques. Avec sa forme en goutte d'eau qui rappelle le ventre maternel, l'espace abrite une eau cohérente chauffée à 35°. Accompagné(e) d'un(e) thérapeute, on pénètre cette eau pour y vivre une

expérience sensorielle intense et profonde. Notre vérité intérieure s'impose comme une évidence. Lâcher-prise et pleine conscience s'invitent en toile de fond. En plus de nous libérer du stress, de nous reconnecter à nos ressources intérieures et d'informer notre mémoire cellulaire, l'eau se révèle vivante, sécurisante. Ses vertus et ses pouvoirs sont sans limite. Le cœur, l'esprit, le corps, les émotions sont en équilibre, comme alignés. La maison Dôme a déjà acquis une sérieuse notoriété à l'international et compte partager ces bienfaits par la construction de nouveaux DÔME à travers le monde.

## Le Restaurant

Désireuse de partager et de rassembler, La Maison Dôme abrite un restaurant chaleureux et convivial dont la jolie terrasse prend place en bordure de forêt où Henri Depiesse (Bib Gourmand Michelin et gagnant de l'émission *My Tiny Restaurant*) régale avec une cuisine pleine de saveurs et de couleurs, à base de produits issus de circuit court. Pionnier du Slow Food qui prône de manger



«bon, propre et juste», le chef accompli et passionné propose une cuisine saine, savoureuse et généreuse qui invite au voyage et offre à ses convives une expérience gastronomique joyeuse. Dans ce cadre zen gorgé de lumière, le restaurant propose des assiettes à partager en plus de différentes formules de menu les midis et soirs (avec option végétarienne) et un brunch les samedis et dimanches. Spécialité du chef, l'assiette végétarienne *Healthy-Sexy-Tasty* composée de légumes crus, cuits, rôtis et fumés accompagnés de légumineuses et céréales prouve que manger de façon saine et raisonnée est loin d'être ennuyeux. En dehors des heures de services ce lieu chaleureux et sa terrasse propose une mini carte salée-sucrée à l'intention des promeneurs de passage et des clients ayant bénéficié de soins, ou tout simplement pour profiter d'un apéritif au vert.

## La Boutique

La Maison Dôme dispose d'une boutique qui regorge d'objets éthiques, durables et chargés d'histoire et d'énergie positive qui partagent les valeurs de l'endroit. Pénétrer la Boutique Dôme, c'est l'occasion de faire plaisir et de se faire plaisir en emportant un peu de l'endroit et de son énergie chez soi, en mettant de la joie et de la vie dans notre habitat. Parmi la gamme de produits cosmétiques, on trouve *Ô by Dôme*, une collection composée de huit soins naturels enrichis en huiles végétales. ■

**La Maison Dôme - 15, Chaussée de Waterloo - B-1640 Rhode-Saint-Genèse - [www.dome.bio](http://www.dome.bio) - Tél.: +32 (0)2 358 17 45**



©Credit\_views\_Michel Majerus

## Exposition

### Michel Majerus

Au cours de ce qui fut une carrière brève mais exceptionnellement prolifique, Michel Majerus (1967, Esch-sur-Alzette - 2002, Niederanven) a su se faire le reflet de son époque, marquée par la globalisation du consumérisme et l'essor des technologies numériques. Ses grandes peintures et installations, qui opèrent par «*sampling*» et collage d'un vaste répertoire d'images et de textes empruntés à l'histoire de l'art, aux jeux vidéo, à la publicité et à la musique électronique, résonnent avec la frénésie des images et informations qui envahissent la société contemporaine à l'heure d'internet. Dans son travail, Michel Majerus a transgressé les règles établies de la peinture pour livrer des interprétations, uniques en leur genre, de la culture pop des années 1990 et du début des années 2000, et qui demeurent d'une pertinence sans faille.

**Jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre 2023 au MUDAM Luxembourg - [www.mudam.lu](http://www.mudam.lu)**

## Concert

### Pascal Obispo

Afin de fêter sur scène 30 ans de succès, Pascal Obispo, accompagné de 12 musiciens, vous propose à partir

d'octobre 2023 sa tournée événement. Comme à son habitude, l'artiste a conçu un show dont il a le secret, à la fois explosif, convivial et chargé d'émotions. Il y chantera ses plus grands succès égrenés au cours de 30 années consacrées à la musique, ainsi que ceux composés pour ses amis artistes. Et pour la première fois, comme un clin d'œil, le programme alléchant apparaîtra sur l'affiche dévoilée prochainement.

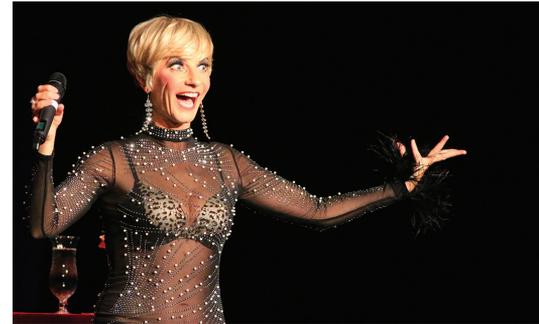
Cet anniversaire nous réserve d'ores et déjà d'excellents moments de partages et de correspondances à ne pas manquer.

Un artiste très professionnel, très gé-



néreux et qui prépare ses concerts de façon à ce qu'ils restent ancrés dans les mémoires.

**Vendredi 10 novembre 2023 à 20h au Galaxie d'Amnéville - [www.label-ln.fr](http://www.label-ln.fr)**



## Cabaret

### New-York New-York - Adrienne Haan

Adrienne Haan vous présente un hommage à la ville légendaire New York, accompagnée de Lars Duppler, pianiste originaire de Cologne.

Grâce à ce spectacle, elle vous invite à un voyage musical. Accompagnée de son pianiste, elle va vous faire swinquer sur les grands classiques américains et les thèmes des plus grandes comédies musicales.

Sa voix est à la hauteur de ses interprétations et son charisme lui permet d'incarner à la perfection les plus grands artistes: Ella Fitzgerald, Sarah Vaughan, Liza Minelli, Frank Sinatra ou encore Bing Crosby...

Ce spectacle a été primé à New York en 2017 par le Bistro Award dans la catégorie «Meilleur show solo».

Adrienne Haan se produit dans le monde entier avec un répertoire varié. Parmi ses récentes apparitions, on peut citer des concerts aux États-Unis, en Europe, en Australie, en Chine, en Israël, en Turquie et en Amérique du Sud. Une soirée exceptionnelle à ne pas manquer.

**Jeudi 5 octobre 2023 au CHAPITO. Ouverture à 19h - Spectacle à 20h. A partir de 37€ - [www.casino2000.lu](http://www.casino2000.lu)**



# Cour européenne des droits de l'homme et euthanasie

L'article sur la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme en matière d'euthanasie, publié dans notre numéro du mois de mars, a attiré l'attention des membres du Comité d'Éthique des Hôpitaux Robert Schuman, et il nous est apparu nécessaire d'apporter une correction et une précision au texte publié, à la lueur des commentaires formulés par Monsieur Jean-Claude Wiwinius, président de la Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation de l'Euthanasie au Luxembourg.

Tout d'abord, une erreur s'est glissée concernant la composition de la Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation. Celle-ci se compose de médecins, de juristes, d'un membre issu des professions de santé et de deux personnes représentant des organisations ayant pour objet la défense des droits des patients – et non des organisations actives en matière de fin de vie, comme nous l'avions indiqué.

Ensuite, dans l'examen du droit luxembourgeois à l'aune de la jurisprudence strasbourgeoise, nous écrivions: «une autre difficulté concerne le cas où, comme dans l'affaire jugée par la Cour, le décès n'est pas prévu à brève échéance. À l'inverse du droit belge, le droit luxembourgeois ne prévoit pas l'obligation de consulter un médecin supplémentaire, ni de délai minimal à respecter entre la demande d'euthanasie et la réalisation de celle-ci».

**Euthanasie: que dit la Cour européenne des droits de l'homme?**

Depuis que des centaines de milliers de personnes ont été admises en fin de vie par la Cour européenne des droits de l'homme, le droit luxembourgeois en matière d'euthanasie a été largement influencé. L'article sur la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme en matière d'euthanasie, publié dans notre numéro du mois de mars, a attiré l'attention des membres du Comité d'Éthique des Hôpitaux Robert Schuman, et il nous est apparu nécessaire d'apporter une correction et une précision au texte publié, à la lueur des commentaires formulés par Monsieur Jean-Claude Wiwinius, président de la Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation de l'Euthanasie au Luxembourg.

**Quant au médecin supplémentaire**

C'est cette notion de médecin supplémentaire qui était mal formulée. En effet, toute demande d'euthanasie, en Belgique comme à Luxembourg, impose bien évidemment au médecin de consulter un confrère. Cependant, quand le décès n'interviendra manifestement pas à brève échéance, la législation belge impose, en outre, de consulter un troisième médecin.

Cette notion importante n'apparaissait pas clairement dans l'article publié, ce qui a fort justement attiré l'attention du Comité d'Éthique des Hôpitaux Robert Schuman.

**Quant au délai raisonnable**

Il est également requis de respecter un délai raisonnable entre les différents entretiens qui précèdent l'euthanasie. A Luxembourg, ces garanties sont clairement reprises à l'article 2 de la loi du 16 mars 2009 sur l'euthanasie et l'assistance au suicide, qui mentionne toutes les démarches que le médecin doit entreprendre, dont notamment plusieurs entretiens, espacés d'un délai raisonnable.

## Quant au médecin supplémentaire

C'est cette notion de médecin supplémentaire qui était mal formulée. En effet, toute demande d'euthanasie, en Belgique comme à Luxembourg, impose bien évidemment au médecin de consulter un confrère. Cependant, quand le décès n'interviendra manifestement pas à brève échéance, la législation belge impose, en outre, de consulter un troisième médecin.

Cette notion importante n'apparaissait pas clairement dans l'article publié, ce qui a fort justement attiré l'attention du Comité d'Éthique des Hôpitaux Robert Schuman.

## Quant au délai raisonnable

Il est également requis de respecter un délai raisonnable entre les différents entretiens qui précèdent l'euthanasie. A Luxembourg, ces garanties sont clairement reprises à l'article 2 de la loi du 16 mars 2009 sur l'euthanasie et l'assistance au suicide, qui mentionne toutes les démarches que le médecin doit entreprendre, dont notamment plusieurs entretiens, espacés d'un délai raisonnable.

La Cour européenne des droits de l'homme accorde une importance à ces éléments. Le texte visait ces garanties supplémentaires, non prévues par la législation luxembourgeoise, mais sa formulation pouvait induire le lecteur en erreur.

Enfin, il est vrai que l'absence d'une procédure de récusation dans la loi pourrait être problématique pour la Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation, au regard de la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme. Il s'agit en tout cas d'un élément qui a pesé dans la condamnation de la Belgique par la Cour.

Néanmoins, comme nous le souligne Monsieur Jean-Claude Wiwinius, ce point n'a jamais posé de problème concret au Luxembourg. Il ne saurait dès lors en aucun cas être question de remettre en cause l'intégrité des médecins et des membres de la Commission, dont le travail est précieux et nécessaire. ■

Dr Eric Mertens  
Rédacteur en chef  
de Semper Luxembourg.

# Saphnelo: nouveau dans le lupus érythémateux systémique

L'arrivée du Saphnelo (anifrolumab, AstraZeneca) dans l'Union Européenne marque la fin d'une décennie d'absence de nouveautés dans le lupus.

Approuvé depuis 2021 par la FDA américaine pour le traitement du lupus érythémateux systémique, et approuvé par la Commission Européenne depuis début 2022, l'anifrolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 kappa qui cible la voie de l'interféron de type I, connue pour jouer un rôle central dans la physiopathologie du lupus.

## Mécanisme d'action

L'anifrolumab se lie à la sous-unité 1 du récepteur à l'interféron de type I (IFNAR1) avec une spécificité et une affinité élevées. Cette liaison inhibe la signalisation de l'IFN de type I, blo-

quant ainsi l'activité biologique des IFN de type I. L'anifrolumab induit également l'internalisation de l'IFNAR1, réduisant ainsi la quantité d'IFNAR1 présents à la surface cellulaire et disponibles en tant que récepteurs.

Le blocage de la signalisation de l'IFN de type I médiée par le récepteur inhibe l'expression génique de l'IFN en réponse à cette signalisation, ainsi que les processus inflammatoires et immunologiques en aval. L'inhibition de l'IFN de type I bloque la différenciation des plasmocytes et normalise les sous-ensembles de lymphocytes T périphériques, restaurant l'équilibre entre l'immunité adaptative et innée qui n'est plus régulé dans le LES.

## Indication

Saphnelo est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard. Saphnelo fut ainsi le premier médicament biologique pour le LES approuvé en Europe avec une indication qui n'est pas limitée aux patients présentant un degré élevé d'activité de la maladie.

## Essais cliniques

L'approbation par la Commission européenne était basée sur les résultats du programme de développement clinique de Saphnelo, notamment les essais de phase III TULIP et l'essai de phase II MUSE.

Dans les essais cliniques, les bénéfices obtenus chez les patients traités par Saphnelo sont notamment une réduction de l'activité globale de la maladie et une réduction durable de l'utilisation de corticostéroïdes oraux par rapport au placebo. ■

**Nouveau!**

## Le multivitamines des futures mamans

Les femmes en désir de grossesse, enceintes ou allaitantes ont des besoins en nutriments plus importants.

Natalisy les accompagne au cours de ces étapes-clés de leur vie de maman. Cette synergie très complète rassemble, en un seul produit, les minéraux et vitamines qu'il leur faut. Une association saine pour toute la période périnatale!

Ce produit de santé fait partie de la nouvelle gamme Daysi® dédiée au bien-être féminin. Natalisy - 60 géls. — CNK: 4663-498 - 28,80 €



## ADVAGRAFT™ et PROGRAFT™

Astellas Pharma signale disposer d'un stock suffisant et nécessaire de chaque présentation d'ADVAGRAFT™ et de PROGRAFT™ pour les patients luxembourgeois

et belges, et rappelle que la molécule tacrolimus appartient au groupe des médicaments à marge thérapeutique étroite (label: «NO SWITCH» pour l'AFMPS).

### Pour de plus amples informations:

Astellas Pharma  
+32 (0)2 558 07 10  
[www.astellas.com/be/fr/contact-us](http://www.astellas.com/be/fr/contact-us)

## JUN 2023

**Mardi 27 juin de 17h à 19h**  
**LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE**

Thème: Update Stroke

Orateurs: Prof. Dr D. Droste (CHL - Neurologie), Mme Ch. Keller (Präsidentin von Blëtz 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](http://www.chl.lu)

**Mercredi 28 juin de 7h45 à 16h**  
**9<sup>E</sup> JOURNÉE PÉDIATRIQUE:**  
**LA DOULEUR CHEZ L'ENFANT**

Lieu: Hall Irbicht rue Irbicht, L-7590 Beringen, Luxembourg

Info: [www.sante.public.lu](http://www.sante.public.lu)

## OCTOBRE 2023

**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](http://www.chl.lu/www.sportkine.lu/www.slms.lu)

**Du mardi 10 au mercredi 11 octobre**  
**RADON OUTCOMES ON MITIGATION**  
**SOLUTIONS (ROOMS 2023)**

Lieu: Parc Hotel Alvisse 120 Rte d'Echternach, L-1453 Luxembourg, Luxembourg

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

## JUILLET 2023

**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](http://www.chl.lu)

**Du mardi 24 au mercredi 25 octobre**  
**PERFORMANCE OPTIMISATION IN STRENGTH**  
**& CONDITIONING FOR LUXEMBOURG (EN)**

Orateurs: M. Zawieja, M. Czasche (LIHPS)

Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg

Info: [www.chl.lu/www.lihps.lu](http://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](mailto:agenda@semper.lu)

N°158 JUIN 2023  
**Semper**  
LUXEMBOURG

**Directeur général**

Dr Eric Mertens  
[drmertens@dsb.lu](mailto:drmertens@dsb.lu)

**Secrétaire de rédaction**

Françoise Moitroux  
[fmoitroux@dsb.lu](mailto:fmoitroux@dsb.lu)

**Directrice artistique**

Nathalie Ruykens  
[nruykens@dsb.lu](mailto:nruykens@dsb.lu)

**Chargée de communication**

Sandrine Stauner-Facques  
[ssttauner@dsb.lu](mailto:sstauner@dsb.lu)

**Photographes Semper**

Michel Brumat, Dominique Gaul

**Ont collaboré à ce numéro**

Dr A.M. Bilas, Dr I. Catala, Dr E. Grotent,  
Dr H. Kugener

**Production et impression**

Sacha Design s.à.r.l.  
[contact@sacha.lu](mailto:contact@sacha.lu)

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

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

**dsb**  
communication

**DSB Communication s.a.**

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

**Chargées de relations**

Micheline Legrand  
Tél. +32 475 306 311  
[mlegrand@dsb.lu](mailto:mlegrand@dsb.lu)

Roseline Lhote  
Tél. +352 691 22 99 22  
[rlhote@dsb.lu](mailto:rlhote@dsb.lu)



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Kerendia 20 mg comprimés pelliculés - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : - Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de finirénone. - Excipient à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lactose (sous forme monohydratée). Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de finirénone. Excipient à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé) Kerendia 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 10 » sur une face et « F1 » sur l'autre. Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur jaune, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 20 » sur une face et « F1 » sur l'autre. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : - Kerendia est indiquée, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2. Pour les résultats d'études concernant les événements rénaux et cardiovasculaires, voir rubrique 5.1. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose cible recommandée est de 20 mg de finirénone une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg de finirénone une fois par jour. **Instauration du traitement**. Le taux de potassium sérique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doivent être mesurés pour déterminer si le traitement par finirénone peut être instauré et pour déterminer la dose à l'initiation. Si le taux de potassium sérique est  $\leq 4,8$  mmol/L, le traitement par finirénone peut être instauré. Pour la surveillance du potassium sérique, voir le paragraphe « Poursuite du traitement » ci-dessous. Si le taux de potassium sérique est compris entre  $> 4,8$  et  $5,0$  mmol/L, l'instauration du traitement par finirénone peut être envisagée, avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, selon les caractéristiques et les taux de potassium sérique du patient. Si le taux de potassium sérique est  $> 5,0$  mmol/L, le traitement par finirénone ne doit pas être instauré. La dose recommandée de finirénone, à l'initiation, dépend du DFGe, comme indiqué dans le tableau 1. **Tableau 1** : Instauration du traitement par finirénone et dose recommandée à l'initiation : **DFGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)** : **Dose initiale (une fois par jour)** :  $\geq 60$  : 20mg;  $\geq 25$ ,  $< 60$  : 10mg;  $< 25$  : Instauration non recommandée. **Poursuite du traitement**. Le taux de potassium sérique et le DFGe doivent être de nouveau mesurés 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par finirénone ou une augmentation de la dose (voir le tableau 2 pour déterminer si le traitement par finirénone peut être poursuivi et si un ajustement de la dose est nécessaire). Par la suite, le potassium sérique doit être de nouveau mesuré à intervalles réguliers et au besoin, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient. **Tableau 2** : Poursuite du traitement par finirénone et ajustement de la dose. Dose actuelle de finirénone (une fois par jour) : 10 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $\leq 4,8$  : Augmenter la dose de finirénone à 20 mg une fois par jour\* ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 4,8$  à  $5,5$  : Poursuivre à la dose de 10 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) :  $> 5,5$  : Interrompre le traitement par finirénone. Envisager la reprise du traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est  $\leq 5,0$  mmol/L. Dose actuelle de finirénone (une fois par jour) : 20 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $\leq 4,8$  : Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 4,8$  à  $5,5$  : Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 5,5$  : Interrompre le traitement par finirénone. Reprendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est  $\leq 5,0$  mmol/L. \* Maintenir la dose de 10 mg une fois par jour si le DFGe a diminué de plus de 30 % par rapport à la dernière mesure. **Dose oubliée** : Le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il se rend compte de son oubli, mais uniquement au cours de la même journée. Le patient ne doit pas prendre 2 doses pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières** : **Patients âgés** : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** : Instauration du traitement - Chez les patients dont le DFGe est  $< 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par finirénone ne doit pas être instauré compte tenu des données cliniques limitées. Poursuite du traitement - Chez les patients dont le DFGe est  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par finirénone peut être poursuivi avec des ajustements de dose en fonction du taux de potassium sérique. Le DFGe doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement pour déterminer si la dose initiale peut être augmentée afin d'atteindre la dose quotidienne recommandée de 20 mg (voir le paragraphe « Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie » et le tableau 2). Compte tenu des données cliniques limitées, le traitement par finirénone doit être arrêté chez les patients ayant évolué vers une insuffisance rénale terminale (DFGe  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Insuffisance hépatique** : **Patients présentant une insuffisance hépatique sévère** : Le traitement par finirénone ne doit pas être instauré. Aucune donnée n'est disponible. **Patients présentant une insuffisance hépatique modérée** : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. **Patients présentant une insuffisance hépatique légère** : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. **Médicaments concomitants** : Chez les patients prenant de la finirénone de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des suppléments de potassium, du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. Les décisions relatives au traitement par finirénone doivent être prises conformément au tableau 2 (« Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie »). Une interruption temporaire du traitement par finirénone peut être nécessaire si le patient doit prendre du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole. **Poids corporel** : Aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel n'est nécessaire. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de la finirénone chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale - Les comprimés peuvent être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliment. Les comprimés ne doivent pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. **Écrasement des comprimés** : Pour les patients incapables d'avaler les comprimés entiers, les comprimés de Kerendia peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à des aliments mous, tels que de la compote de pommes, immédiatement avant la prise par voie orale. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 p. ex., l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, le cobicistat, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone, Maladie d'Addison. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement par finirénone était l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir le paragraphe ci-dessous « Description de certains effets indésirables, Hyperkaliémie ». **Tableau des effets indésirables** : La sécurité de la finirénone chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2 (DT2) a été évaluée dans 2 études pivots de phase III FIDELIO DKD (néphropathie diabétique) et FIGARO-DKD. Dans l'étude FIDELIO DKD, 2.827 patients ont reçu la finirénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,2 ans. Dans l'étude FIGARO-DKD, 3.683 patients ont reçu la finirénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,9 ans. Les effets indésirables observés sont répertoriés dans le tableau 3. Ils sont classés selon les classes de systèmes ou d'organes de la base de données MedDRA et par fréquence. Les effets indésirables sont regroupés en fonction de leur fréquence, par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/10000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3** : Effets indésirables Troubles du métabolisme et de la nutrition - Très fréquent : Hyperkaliémie ; Fréquent : Hyponatrémie - Hyperuricémie - Affections vasculaires - Fréquent : Hypotension - Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Fréquent : Prurit - Investigations Fréquent : Débit de filtration glomérulaire diminué - Peu fréquent : Hémoglobine diminuée. **Description de certains effets indésirables** : **Hyperkaliémie**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD des événements d'hyperkaliémie ont été rapportés chez 14,0 % des patients traités par finirénone contre 6,9 % des patients ayant reçu le placebo. Une augmentation de 0,17 mmol/L du taux de potassium sérique moyen, par rapport à l'inclusion, a été observée au cours du premier mois de traitement dans le groupe finirénone comparé au groupe placebo, qui est restée stable par la suite. Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements d'hyperkaliémie étaient d'intensité légère à modérée et se sont ensuite résolus. Les événements graves d'hyperkaliémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe finirénone (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Des concentrations de potassium sérique  $> 5,5$  mmol/L et  $> 6,0$  mmol/L ont été rapportées chez 16,8 % et 3,3 % des patients traités par finirénone et chez 7,4 % et 1,2 % des patients ayant reçu le placebo, respectivement. L'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1,7 % des patients traités par finirénone contre 0,6 % des patients du groupe placebo. Les hospitalisations pour hyperkaliémie dans le groupe finirénone étaient de 0,9 % contre 0,2 % dans le groupe placebo. Pour des recommandations précises, voir les rubriques 4.2 et 4.4. **Hypotension**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hypotension ont été rapportés chez 4,6 % des patients traités par finirénone contre 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. Chez 3 patients ( $< 0,1$  %), le traitement par finirénone a été arrêté définitivement en raison de l'hypotension. Les hospitalisations pour hypotension ont été identiques chez les patients recevant la finirénone ou le placebo ( $< 0,1$  %). Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements d'hypotension étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 2-4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne a diminué de 1-2 mm Hg au 1<sup>er</sup> mois, restant stables par la suite. **Hyperuricémie**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hyperuricémie ont été rapportés chez 5,1 % des patients traités par finirénone contre 3,9 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les événements observés étaient non graves et ils n'ont pas entraîné d'arrêt définitif du traitement chez les patients ayant reçu la finirénone. Une augmentation de 0,3 mg/dL du taux sérique moyen d'acide urique, par rapport à l'inclusion, a été observée dans le groupe finirénone comparé au groupe placebo jusqu'au 16<sup>e</sup> mois, qui s'est ensuite atténuée au fil du temps. S'agissant des événements de goutte rapportés, aucune différence n'a été observée entre le groupe finirénone et le groupe placebo (3,0 %). Débit de filtration glomérulaire (DFG) diminué. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements de diminution du DFG ont été rapportés chez 5,3 % des patients traités par finirénone contre 4,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les événements de diminution du DFG ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont été identiques chez les patients ayant reçu la finirénone ou le placebo (0,2 %). Les hospitalisations pour diminution du DFG dans le groupe finirénone ont été identiques chez les patients recevant la finirénone ou le placebo ( $< 0,1$  %). Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements de diminution du DFG étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. Les patients traités par finirénone ont présenté une baisse initiale du DFGe (2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en moyenne) qui s'est atténuée au fil du temps comparé au groupe placebo. Cette diminution semblait réversible pendant la poursuite du traitement. **Hémoglobine diminuée**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, la finirénone était associée à une diminution absolue, corrigée par rapport au placebo, de 0,15 g/dL du taux moyen d'hémoglobine et de 0,5 % du taux moyen de l'hématocrite après 4 mois de traitement. Les anémies rapportées ont été comparables chez les patients traités par finirénone (6,5 %) et ceux ayant reçu le placebo (6,1 %). La fréquence des événements graves d'anémie était faible chez les patients ayant reçu la finirénone et chez ceux ayant reçu le placebo (0,5 %). Les modifications au niveau des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient transitoires et ont atteint des niveaux comparables à ceux observés dans le groupe ayant reçu le placebo après environ 24-32 mois. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97-B-1000 Bruxelles Madoou, Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](mailto:www.notifierunefetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale- **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG-51368 Leverkusen-Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/001-005, Kerendia 20 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/006-010. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 16 février 2022. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 02/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Date last revised: 13-01-2023 - PP-KER-BE-0063-1

## Références :

1. Kerendia® SmPC.
2. Bakris GL, et al; FIDELIO-DKD Investigators. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.



# Pour les patients adultes atteints de CKD et de T2D\*



Scannez le QR-code pour visiter l'eLibrary



## NOUVEAU



Ajouter Kerendia<sup>®</sup> au traitement existant<sup>1,2\*</sup>



Ralentit la progression de l'insuffisance rénale chronique<sup>1</sup>



Diminue le risque d'événement CV<sup>1</sup>

CKD = insuffisance rénale chronique (chronic kidney disease); T2D = diabète de type 2.

\* Kerendia<sup>®</sup> est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.

