

Semper

LUXEMBOURG

Post-ESMO Belux
Poumons, seins et
cancers gynécologiques:
vers des changements

RECHERCHE
Avancée majeure au
Luxembourg dans le
diagnostic de la maladie
de Parkinson

INTERVIEW



Dr Martine Goergen
Une vision de la direction
d'un grand hôpital public

URGENCES
Diagnostiquer
la dénutrition chez
les plus de 70 ans

HISTOIRE
Quesnay et
la saignée

Cas clinique
Insuffisance rénale,
acrocyanose
et perte de poids

Sans oublier l'agenda des réunions au Luxembourg, nos suggestions de sorties et évason, le cartoon du mois...

Cholecomb®
Rosuvastatine/Ezetimibe

SERVIER
moved by you

750,000

PATIENTS SOUS DUPIXENT DANS LE MONDE¹

ET PRÈS DE 600 PATIENTS TRAITÉS PAR DUPIXENT
AU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG²



**DERMATITE
ATOPIQUE**
6+ MOIS

Modérée à sévère
non contrôlée

**ASTHME
SÉVÈRE**
6+ ANS

Inflammation
de type 2

**POLYPOSE
NASO-SINUSIENNE**
18+ ANS

Sévère non
contrôlée

**PRURIGO
NODULAIRE**
18+ ANS

Non contrôlé
modéré à sévère

**OESOPHAGITE À
ÉOSINOPHILES**
12+ ANS

Non contrôlée

REMBOURSÉ AU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG DANS :

**DERMATITE
ATOPIQUE**

modérée à sévère

Traitement des patients souffrants de **dermatite atopique** sévère à partir de 6 mois jusqu'à 11 ans et modéré à sévère à partir de 12 ans

**ASTHME
sévère**

Traitement de fond additionnel de **l'asthme sévère** associé à une inflammation de type 2 à partir de 6 ans

**POLYPOSE
NASO-SINUSIENNE**
sévère

Traitement des patients adultes souffrants de **polypose nasosinusienne** sévère à partir de 18 ans

**PRURIGO
NODULAIRE**

modéré à sévère

Traitement des patients adultes souffrants de **prurigo nodulaire** modéré à sévère à partir de 18 ans

**OESOPHAGITE À
ÉOSINOPHILES**

non contrôlée

Traitement des patients souffrants de **œsophagite à éosinophiles** non contrôlée à partir de 12 ans

sanofi | REGENERON®

1. IQVIA Sanofi Integrated DUPIXENT Platform, data through August 31, 2023
2. Data on file, 2023

DUPIXENT
(dupilumab) Injection



GEDEON RICHTER

Health is our mission

Votre partenaire en gynécologie

Vous souhaite une bonne année 2024

Ryego
rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone

drovelis
drosprénone + estérol

Desorelle
désogestrel + éthinylestradiol

Bellina
éthinylestradiol + acétate de chlormadinone

Evra
norelgestromine + éthinylestradiol

amelgen
progestérone

ganirelix
GEDEON RICHTER
ganirelix

bemfola
follitropine alfa

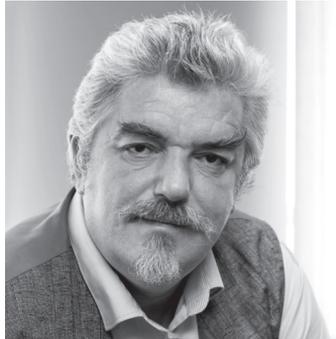
Lenzetto
17β-œstradiol

Fluomizin
chlorure de déqualinium

Gynoflor
estriol + *Lactobacillus acidophilus*



Edito



2024... année de «toutes les élections»

Si le Luxembourg a pris les devants dès 2023, saviez-vous que plus de 4 milliards de personnes seront appelées aux urnes dans le monde en cette année 2024. D'après notre très distingué confrère *Le Monde*¹, c'est du jamais-vu depuis la création du suffrage universel en 1792.

Notons que parmi les 68 pays où des scrutins divers sont prévus, on peut citer le Bangladesh, la Biélorussie, le Brésil, les États-Unis, la Grande-Bretagne, l'Inde, l'Iran, l'Indonésie, le Mexique, le Pakistan, la Russie et Taïwan. Nous retrouvons donc dans cette liste huit des dix États les plus peuplés au monde, et quelques points chauds de l'équilibre planétaire.

Ajoutons bien sûr à cette liste nos voisins belges, qui voteront pour les multiples assemblées de leur mille-feuille institutionnel, et évidemment les citoyens des vingt-sept États membres appelés à élire leurs députés au sein du Parlement européen. Ce qui représenterait le plus grand scrutin de tous, avec 400 millions d'électeurs, si l'Europe était une nation, ce à quoi d'aucuns aspirent.

Une élection n'est pas l'autre

Parmi les prétendant(e)s au pouvoir, certains sont plus égaux que d'autres. Entre les États-Unis, où l'enjeu se situe avant les bureaux de vote, la Russie, où la course à la présidence semble gagnée d'avance, et les pays où le suffrage est tout sauf universel, le vocable de démocratie désigne un concept à géométrie variable.

Variable, tout comme l'est le sort réservé au choix exprimé par l'électeur. Nous percevons à présent les subtilités de l'élection présidentielle américaine et de ses «grands électeurs». Nous les commentons parfois avec condescendance, même. Pourtant, le processus n'est-il pas plus transparent que la désignation de notre guide suprême européenne, confirmée de justesse à 9 voix près en 2019, là où 5 ans plus tôt Jean-Claude Juncker avait rassemblé 422 voix contre 250?



Edito

Coup de frais

→ Avec ces premiers pas en 2024, saluons aussi l'entrée en fonction de Martine Deprez comme Ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale. S'il est parfois critiqué, ce regroupement des deux ministères nous paraît d'ailleurs cohérent sur le plan de l'efficacité. En effet, un pilotage bicéphale de ces deux compétences essentielles dans la gestion d'un état a pu favoriser l'émergence de certaines difficultés, y compris au Luxembourg. Nous plaidons donc pour la confiance.

Mais trêve d'élections, passons au plébiscite. Ce premier numéro de l'année est pour *Semper Luxembourg* l'occasion d'un coup de frais. Remarquerez-vous les petites différences au fil de nos pages? Nous espérons que vous aimez les petits changements apportés à votre mensuel favori.

Nous sommes ravis également d'inaugurer cette année avec l'interview du Dr Martine Goergen, qui partage pour nous sa vision pour le CHL, ainsi qu'avec un compte-rendu du tout récent Post-ESMO Belux, événement belgo-luxembourgeois devenu un rendez-vous de choix pour les oncologues du Grand-Duché... et donc pour *Semper Luxembourg*.

Enfin, toujours dans le jeunisme qui nous caractérise (oui, nous osons), nous accueillons le coup de patte d'une jeune et brillante dessinatrice dans ce numéro. Lama est son nom de plume, ou de feutre, c'est selon. Éclaboussante², non?

Dr Eric Mertens

1. https://www.lemonde.fr/international/article/2024/01/06/2024-annee-electorale-record_6209359_3210.html
2. Quand Lama fâché, señor; lui toujours faire ainsi...



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





Présentation	Prix public	La demande de remboursement est en cours
RVEQO® 40 MG/ 1 MG/ 0,5 MG COMP. PELL 84	€ 246,18	

CETTE DOULEUR
N'EST PAS DUE À
L'ENDOMÉTRIOSE

CETTE DOULEUR, JE L'AI CHOISIE

RVEQO® EST LE 1^{ER} ANTAGONISTE ORAL DE LA
GNRH AVEC UNE THÉRAPIE DE SUBSTITUTION
POUR LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE
L'ENDOMÉTRIOSE EN EUROPE¹.

La douleur associée à l'endométriose peut être dévastatrice^{2,3}. Avec Ryeqo®, vous pouvez aider vos patientes à prendre le contrôle sur les symptômes dus à leur endométriose⁴ et à retrouver la sensation d'une "bonne" douleur - comme celle conséquente à une séance d'entraînement. Ryeqo® offre un soulagement significatif et durable de la douleur et est bien toléré avec un profil de sécurité favorable⁴. Ryeqo® préserve la densité minérale osseuse - grâce à un simple comprimé oral à prendre une fois par jour^{1,4}.



Ryeqo®
rélogolix, estradiol et acétate de noréthistérone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélogolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. **Excipient à effet notoire** : Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Ryeqo est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer : dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ; dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Ryeqo doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose. **Posologie** : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **Perte de DMO et ostéoporose** : Un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 an de traitement. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser un examen DXA avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. **Instauration du traitement** : Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Lors de l'instauration du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les symptômes des fibromes utérins et ceux de l'endométriose régressent lorsque la ménopause débute. **Propriétés contraceptives de Ryeqo** : Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'instauration du traitement, car l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées **pendant au moins un mois après le début de Ryeqo**. Après au moins un mois d'utilisation de Ryeqo, Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, avant d'arrêter le traitement, il convient de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement. **Oubli de comprimés** : En cas d'oubli d'un comprimé, le comprimé oublié doit être pris dès que possible et le traitement poursuivi le jour suivant en prenant un comprimé à l'heure habituelle. En cas d'oubli d'au moins deux comprimés pendant des jours consécutifs, la protection contraceptive peut être réduite. Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les sujets âgés dans ces indications. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique. **Population pédiatrique** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement des symptômes des fibromes utérins. La sécurité et l'efficacité de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement de l'endométriose n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa]), y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormono-dépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques** : Fréquent : Irritabilité. Diminution de la libido (inclut une diminution de la libido, une perte de libido et un trouble de la libido). **Affections du système nerveux** : Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections vasculaires** : Très fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Nausées. Peu fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Alopecie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angioedème. Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : Arthralgie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. **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 : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2023.



Roche

SPOT THE HIDDEN PREDATOR.

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

Would you like to get informed about Ophthalmology at Roche BeLux?
<https://www.rocchepro.be/ophthalmology-roche-belux>



THE
WINDOW
TO CHANGE

Murielle Lheureux
Patient Journey Partner

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

Mobile: +352 66151 1847
murielle.lheureux@roche.com
www.roche.be



Sommaire



INTERVIEW

Dr Martine Goergen:
une vision de la direction
d'un grand hôpital public



CONGRESS

Cancers gynécologiques, cancers du sein et cancers du poumon
Vers des changements dans la pratique quotidienne...

- Cancers gynécologiques *Pr Christine Gennikens, CHU Liège*
- Cancers du sein *Dr Caroline Duhem, CHL Luxembourg*
- Cancers du poumon non à petites cellules



RECHERCHE

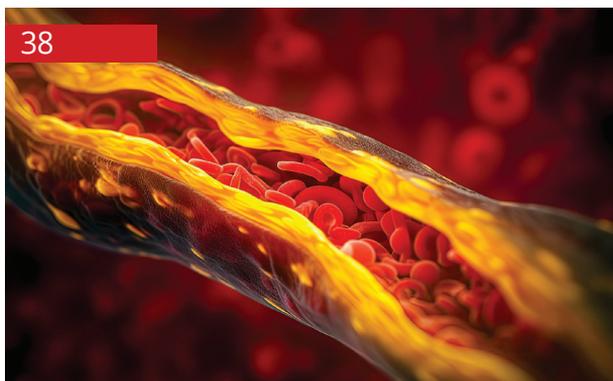
Avancée majeure au Luxembourg dans
le diagnostic de la maladie de Parkinson:
révélation de marqueurs clés de cellules
immunitaires pour une détection précoce, en
particulier chez les femmes



URGENCES

Diagnostiquer la dénutrition chez
les plus de 70 ans

Sommaire



38 CAS CLINIQUE

Insuffisance rénale, acrocyanose et perte de poids



46 ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Quesnay et la saignée



48 EVASION

Thalasso & Spa Barrière La Baule

13

AGENDA

48

PUBLICATIONS

52

SORTIES

54

CARTOON

Optimisez votre présence en ligne

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

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



Colophon en page 54

CONTROL IS EVERYTHING^{1a}



MUCOSAL HEALING^{1a}



DURABLE REMISSION^{1b}



FAVORABLE SAFETY PROFILE¹



SUPERIORITY DATA vs USTEKINUMAB^{1††}



THE FIRST SELECTIVE IL-23 INHIBITOR FOR CROHN'S DISEASE¹

Indication: SKYRIZI[®] is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to, lost response to, or were intolerant to conventional therapy or a biologic therapy.¹

*Achieved all primary and secondary endpoints.

SEQUENCE was a phase 3, multicenter, randomized, efficacy-assessor-blinded study of SKYRIZI[®] compared with ustekinumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have failed anti-TNF therapy.

Primary Endpoints in SEQUENCE:²

Clinical remission (CDAI) at Week 24 (Non-inferiority of SKYRIZI[®] vs Ustekinumab).¹

Endoscopic remission at Week 48 (Superiority of SKYRIZI[®] vs Ustekinumab).

¹The primary endpoint of clinical remission at week 24 was set up to test non-inferiority and was evaluated in 50% of the patients.

Co-primary endpoints in MOTIVATE/ADVANCE/FORTIFY:¹

Clinical remission (SF/APS) and Endoscopic response at week 12 and 52.

^aMucosal healing at week 12 and 52 (secondary endpoint): $p \leq 0.01$ and $p < 0.0001$ SKYRIZI[®] vs placebo in respectively MOTIVATE vs ADVANCE, nominal p -value $p < 0.001$ in FORTIFY.

^bClinical remission (SF/APS) at week 12 and week 52: $p \leq 0.001$, $p \leq 0.01$ and $p \leq 0.01$ SKYRIZI[®] vs placebo in respectively MOTIVATE, ADVANCE and FORTIFY.¹

Clinical remission (SF/APS): average daily SF ≤ 2.8 and not worse than baseline and average daily AP score ≤ 1 and not worse than baseline. **Endoscopic response:** decrease in SES-CD $> 50\%$ from BL, or a decrease of at least 2 points for subjects with a baseline score of 4 and isolated ileal disease. **Mucosal healing:** SES-CD ulcerated surface subscore of 0 in subjects with a subscore of ≥ 1 at Baseline. **Endoscopic remission:** SES-CD ≤ 4 and at least a 2 point reduction versus Baseline and no subscore greater than 1 in any individual variable.

Abbreviations: AP: Abdominal pain; APS: Abdominal pain score; BL: Baseline; CDAI: Crohn's disease activity index; IL: Interleukin; SES-CD: Simple endoscopic score for Crohn's disease; SF: Stool frequency; TNF: Tumor necrosis factor.

References: 1. SmPC SKYRIZI[®] – latest version. 2. Peyrin-Biroulet L, et al. LB01 UEG Week 2023 Copenhagen.

(This leaflet is a combination of different strengths, each strength does not have all of the indications. See the concerned SmPC for the indication)

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the SmPC for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen. Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion. Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen: Each pre-filled pen contains 150 mg risankizumab in 1 mL solution. Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each pre-filled syringe contains 150 mg risankizumab in 1 mL solution. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: Each vial contains 600 mg of risankizumab in 10.0 mL of solution. Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge: Each cartridge contains 360 mg of risankizumab in 2.4 mL solution. Risankizumab is a humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary cells using recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: Solution for injection (injection). The solution is colourless to yellow and clear to slightly opalescent. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). The solution is colourless to slightly yellow and clear to slightly opalescent. Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge: Solution for injection (injection). The solution is colourless to yellow and clear to slightly opalescent. **Therapeutic indications:** Plaque Psoriasis: Skyrizi is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. Psoriatic Arthritis: Skyrizi, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Crohn's disease: Skyrizi is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to, lost response to, or were intolerant to conventional therapy or a biologic therapy. **Posology and method of administration:** This medicinal product is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Skyrizi is indicated. **Posology:** plaque psoriasis and psoriatic arthritis: The recommended dose is 150 mg administered as a subcutaneous injection at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter (either as two 75 mg pre-filled syringe injections or one 150 mg pre-filled pen or pre-filled syringe injection). Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 weeks of treatment. Some plaque psoriasis patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks. Crohn's disease: The recommended dose is 600 mg administered by intravenous infusion at week 0, week 4, and week 8, followed by 360 mg administered by subcutaneous injection at week 12, and every 8 weeks thereafter. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no evidence of therapeutic benefit by week 24. **Missed dose:** If a dose is missed, the dose should be administered as soon as possible. Thereafter, dosing should be resumed at the regular scheduled time. **Special populations:** Elderly (aged 65 years and over): No dose adjustment is required (see section 5.2 of the SmPC). There is limited information in subjects aged ≥65 years. Renal or hepatic impairment: No specific studies were conducted to assess the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of Skyrizi. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies and no dose adjustments are considered necessary (see section 5.2 of the SmPC). Paediatric population: plaque psoriasis and psoriatic arthritis: The safety and efficacy of risankizumab in children and adolescents aged 5 to less than 18 years have not been established. No data are available. There is no relevant use of risankizumab in children aged below 6 years for the indication of moderate to severe plaque psoriasis or in children aged below 5 years for the indication of psoriatic arthritis. Crohn's disease: The safety and efficacy of Skyrizi for the treatment of Crohn's disease in patients below 18 years of age have not yet been established. Overweight patients: No dose adjustment is required (see section 5.2 of the SmPC). **Method of administration:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: Skyrizi is administered by subcutaneous injection. The injection should be administered in the thigh or abdomen. Patients should not inject into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated, or affected by psoriasis. Patients may self-inject Skyrizi after training in subcutaneous injection technique. Patients should be instructed to read the 'Instructions for use' provided in the package leaflet before administration. Administration of Skyrizi in the upper, outer arm may only be performed by a healthcare professional or caregiver. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: For intravenous infusion. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion is for intravenous use only. It should be administered over at least one hour. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6 of the SmPC. Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge: Skyrizi is administered by subcutaneous injection. The injection should be administered in the thigh or abdomen. Patients should not inject into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated or damaged. Patients may self-inject Skyrizi after training in subcutaneous injection technique with the on-body injector. Patients should be instructed to read the 'Instructions for use' provided in the package leaflet before administration. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. Clinically important active infections (e.g. active tuberculosis, see section 4.4 of the SmPC). **Undesirable effects:** **Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reactions were upper respiratory infections (from 13.0% in psoriasis to 15.6% in Crohn's disease). **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions for risankizumab from clinical studies (Table 1 of the SmPC) are listed by MedDRA system organ class and are based on the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000) and very rare (< 1/10 000). **Table 1: List of adverse reactions (System Organ Class – Frequency – Adverse reactions):** **Infections and infestations:** Very common: Upper respiratory infections^a, Common: Tinea infections^a, Uncommon: Folliculitis, Nervous system disorders: Common: Headache^a, Skin and subcutaneous tissue disorders: Common: Pruritus, Rash, Uncommon: Urticaria. **General disorders and administration site conditions:** Common: Fatigue^a, Injection site reactions^a. ^aIncludes: respiratory tract infection (viral, bacterial or unspecified), sinusitis (including acute), rhinitis, nasopharyngitis, pharyngitis (including viral), tonsillitis, laryngitis, tracheitis. ^bIncludes: • for Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycosis, fungal skin infection. • for Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge and for Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycosis, tinea infection ^cIncludes: headache, tension headache, sinus headache. ^dIncludes: fatigue, asthenia. ^eIncludes: • for Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: Injection site bruising, erythema, haematoma, haemorrhage, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling, induration, rash. • for Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge and for Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: Injection site bruising, erythema, haematoma, haemorrhage, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling, induration, rash, hypersensitivity, nodule, urticaria, vesicles, warmth. **Description of selected adverse reactions:** for Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: **Infections:** The rate of infections was 75.5 events per 100 subject-years from the psoriasis clinical studies and 43.0 events per 100 subject-years from the psoriatic arthritis clinical studies, including long-term exposure to risankizumab. The majority of cases were non-serious and mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of risankizumab. The rate of serious infections was 1.7 events per 100 subject-years from the psoriasis studies and 2.6 events per 100 subject-years from the psoriatic arthritis studies (see section 4.4 of the SmPC). **Immunogenicity:** As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity with risankizumab. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. For subjects treated with risankizumab at the recommended clinical dose for up to 52 weeks in psoriasis clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralising antibodies were detected in 24% (263/1 079) and 14% (150/1 079) of evaluated subjects, respectively. For subjects exposed to long term treatment of risankizumab (up to 204 weeks in the extension study), the immunogenicity profile observed was consistent compared to the first 52 weeks of treatment. For most subjects with psoriasis, antibodies to risankizumab including neutralising antibodies were not associated with changes in clinical response or safety. Among the few subjects (approximately 1%; 7/1 000 at week 16 and 6/598 at week 52) with high antibody titres (>128), clinical response appeared to be reduced. The incidence of injection site reactions is numerically higher in the anti-drug antibody-positive groups compared with anti-drug antibody-negative groups over short-term (16 weeks: 2.7% vs 1.3%) and longer-term treatment (>52 weeks: 5.0% vs 3.3%). The injection site reactions were all mild to moderate in severity, none were serious, and none led to discontinuation of risankizumab. For subjects treated with risankizumab at the recommended clinical dose for up to 28 weeks in psoriatic arthritis clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralising antibodies were detected in 12.1% (79/652) and 0% (0/652) of evaluated subjects, respectively. Antibodies to risankizumab were not associated with changes in clinical response or safety for psoriatic arthritis. **Psoriatic arthritis:** Overall, the safety profile observed in patients with psoriatic arthritis treated with risankizumab was consistent with the safety profile observed in patients with plaque psoriasis. for Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge and for Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: **Psoriasis: Infections:** Over the entire psoriasis programme including long-term exposure to risankizumab, the rate of infections was 75.5 events per 100 subject-years. The majority of cases were non-serious and mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of risankizumab. The rate of serious infections was 1.7 events per 100 subject-years (see section 4.4 of the SmPC). **Crohn's disease:** Overall, the safety profile observed in patients with Crohn's disease treated with risankizumab was consistent with the safety profile observed in patients with plaque psoriasis. **Infections:** The rate of infections in the pooled data from the 12-week induction studies was 83.3 events per 100 subject-years in subjects treated with risankizumab 600 mg intravenously compared to 117.7 events per 100 subject-years in placebo. The rate of serious infections was 3.4 events per 100 subject-years in subjects treated with risankizumab 600 mg intravenously compared to 16.7 events per 100 subject-years in placebo (see section 4.4 of the SmPC). The rate of infections in the 52-week maintenance study was 57.7 events per 100 subject-years in subjects treated with risankizumab 360 mg subcutaneously after risankizumab induction compared to 76.0 events per 100 subject-years in subjects who received placebo after risankizumab induction. The rate of serious infections was 6.0 events per 100 subject-years in subjects treated with risankizumab 360 mg subcutaneously after risankizumab induction compared to 5.0 events per 100 subject-years in subjects who received placebo after risankizumab induction (see section 4.4 of the SmPC). **Immunogenicity:** As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity with risankizumab. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. For subjects with Crohn's disease treated with risankizumab at the recommended intravenous induction and subcutaneous maintenance doses for up to 64 weeks in CD clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralising antibodies were detected in 3.4% (2/58) and 0% (0/58) of evaluated subjects, respectively. Antibodies to risankizumab including neutralising antibodies were not associated with changes in clinical response or safety. **Elderly:** There is limited safety information in subjects aged ≥65 years. **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 listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/19/1361/002, EU/1/19/1361/003, EU/1/19/1361/004, EU/1/19/1361/005. **On prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 09/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Janvier 2024

Mardi 23 janvier de 14h30 à 16h30
CAFÉ D'ÉTHIQUE: QUAND LE PATIENT
DEMANDE À TERMINER SA VIE

Orateurs: Dr Maurice Graf, Médecin généraliste et Mike Schwab, Médiateur en santé

Lieu: Clinique Bohler, salle de séances prénatales, 5 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg

Info: hopitauxschuman.lu

Jeudi 25 janvier de 11h00 à 13h30
GERIATRIC ONCOLOGY:
MOVING THE NEEDLE TOWARDS AN EVIDENCE-
BASED PRECISION APPROACH FOR OLDER
ADULTS WITH CANCER (HYBRIDE)

Orateur: Dr Nicolò Battisti, President of the International Society of Geriatric Oncology

Lieu: Salle Marie S. Curie & Salle Louis Pasteur, I A-B Rue Thomas Edison, L-1445 Luxembourg

Info: lih.lu

Mercredi 31 janvier de 11h00 à 14h00
MICROBIOTA IN GUT-LIVER-BRAIN AXIS

Orateur: Prof. Maria Rescigno, Vice Rector and delegate for research at Humanitas University, Italy

Lieu: House of BioHealth, Conference Room, 29 rue Henri Koch, L-4354 Esch-sur-Alzette

Info: lih.lu

Février 2024

Mercredi 7 février de 14h00 à 16h00
PATIENTS ONCOLOGIQUES ET SEXUALITÉ
(HYBRIDE)

Info: hopitauxschuman.lu

Samedi 3 février
MATINÉE GUIDELINES

Lieu: Cercle Cité, 3 rue Genistre, Luxembourg-ville

Info: www.slcardio.lu

**Du jeudi 22 au samedi 24 février**
CONGRESS: EVOLUTIONARY ROOTS OF HUMAN
BRAIN DISEASES

Lieu: Hôtel Légère, Parc d'activité Syrdall, 11 Rue Gabriel Lipmann, L-5365 Munsbach

Info: chl.lu

Samedi 24 février de 8h45 à 12h00
SANTÉ PLANÉTAIRE

Lieu: Visioconférence - Info: alformec.lu

Mars 2024

Mardi 12 mars
LET'S TALK ABOUT SEX! - PUBERTÉ ET ANATOMIE

Lieu: Planning Familial, 6-10 rue de la Fonderie, L-1531 Luxembourg

Info: cesas.lu

Samedi 16 mars de 8h30 à 13h00
ENDOCRINOLOGIE PÉDIATRIQUE

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Info: alformec.lu

Mercredi 20 mars
LET'S TALK ABOUT SEX! - LES IST

Lieu: Forum Geessekäppchen

Info: cesas.lu

Avril 2024

Jeudi 18 avril
LET'S TALK ABOUT SEX! - LES DROITS SEXUELS
ET LES VIOLENCES

Lieu: Auberge de Jeunesse Luxembourg-ville

Info: cesas.lu

Lundi 22 avril
LET'S TALK ABOUT SEX! - DIVERSITÉ SEXUELLE,
CORPORELLE ET DE GENRE

Lieu: Centre LGBTQI+ Cigale

Info: cesas.lu



Dr Martine Goergen: une vision de la direction d'un grand hôpital public

Dans quelques semaines, le Dr Martine Goergen prendra officiellement ses fonctions comme directeur général du CHL. Aujourd'hui, nous faisons le point avec elle, entre chantiers d'envergure et organisation d'un grand hôpital public orienté vers le futur.

Semper Luxembourg: Pouvez-vous résumer pour les lecteurs de Semper Luxembourg vos enjeux et perspectives comme Directeur général du CHL?

Dr Martine Goergen: Le 29 septembre 2023, j'ai été nommée par la Commission administrative du CHL comme directeur général du plus grand établissement public du secteur de la santé, l'employeur au niveau national, avec effet au 1er mars 2024.

Ceci est certainement un grand honneur, mais surtout lié à une grande responsabilité envers les patients, les collaborateurs et tous les stakeholders.

En tant que directeur général, il m'incombe d'assurer et de pérenniser les missions du CHL, qui lui sont attribuées par sa loi organique, et de faire évoluer

l'institution dans ses missions malgré les difficultés actuellement rencontrées dans le secteur de la santé.

Dans les années à venir, le directeur général doit faire face à de grands défis, notamment en ce qui concerne la pénurie du personnel médico-soignant.

Malgré cette pénurie, le CHL doit assurer l'attractivité de la médecine salariée et sa mission de santé publique. Il est donc pour moi important de faire reconnaître le rôle de nos services nationaux et de les faire valoriser à leur juste titre, en raison notamment de la spécificité et la complexité des prises en charge qui y sont effectuées et de l'obligation de garde 24h/24 et 365/365.

Sinon, il sera très difficile de motiver les médecins (surtout les jeunes générations) qui participent actuellement avec

Au Luxembourg, le «virage ambulatoire» désigne actuellement les projets d'externalisations de la médecine vers des structures indépendantes des hôpitaux, alors qu'ailleurs il va de pair avec une diminution des durées de séjours hospitaliers notamment via des hôpitaux de jour.»urbaines en Europe.

leurs honoraires médicaux au financement des services nationaux d'intérêt public via un système de masse commune d'honoraires.

C'est un des objectifs que je me suis donnés pour les 5 ans à venir!

Il faudra aussi veiller à la valorisation de la médecine hospitalière par rapport au virage ambulatoire, terme qui désigne actuellement au Luxembourg les projets d'externalisations de la médecine vers des structures indépendantes des hôpitaux, alors qu'ailleurs le virage ambulatoire va de pair avec une diminution des durées de séjours hospitaliers notamment via des hôpitaux de jour.

Le CHL a développé ses hôpitaux de jour, que ce soit en médecine ou en chirurgie, depuis les années 2000. En dehors des bénéfices pour le patient, cette prise en charge demande une organisation médico-soignante spécifique et une standardisation des procédures rigoureuses pour éviter le moindre risque. Or, à l'heure actuelle, ni les établissements ni les prestataires ne sont valorisés pour cet effort. Tout au contraire, les établissements sont pénalisés au niveau des ressources soignantes à cause d'une durée de séjour réduite et d'une charge de travail qui serait moins importante.

Qu'aimeriez-vous avoir accompli à la fin de votre mandat?

Dr Martine Goergen: En-dehors des enjeux organisationnels, il y a évidemment aussi de grands projets structurels qui nécessitent une attention particulière.

Il y a des projets d'aménagements et d'extension de nos structures hospitalières qui sont en cours, notamment la création d'une unité post-urgence, l'extension de la Kannerklinik et des lits supplémentaires à la maternité.

Mais le plus grand projet en cours est évidemment la construction du nouveau centre hospitalier, le «nouveau bâtiment centre» (NBC). Ce sera un hôpital répondant aux plus hautes exigences technologiques permettant une médecine

moderne selon les derniers standards. Il y aura une augmentation du nombre de lits, du nombre de chambres à 1 lit, un plateau médico-technique unique dans le pays et la grande région, notamment en médecine nucléaire.

Ce projet d'envergure nécessite évidemment une vigilance très rapprochée par rapport au budget financier et à la timeline.

Un autre projet qui me tient très à cœur est la construction d'une nouvelle Kannerklinik intégrée dans notre concept d'hôpital mère-enfant sur le site Belair. Cette planification est urgente vu les besoins croissants de la population luxembourgeoise et des assurés frontaliers. Cette nouvelle structure doit tenir compte d'une médecine pédiatrique hautement spécialisée, avec ses plateaux médico-techniques propres, tout en gardant un lien de proximité avec une maternité de niveau 3, avec notre service de néonatalogie et des infrastructures uniques du NBC. Cette proximité est le garant d'un accompagnement des nouveaux-nés jusqu'à l'âge adulte avec une prise en charge multidisciplinaire et interservices.

Quelle impulsion aimeriez-vous donner au CHL?

Dr Martine Goergen: Bien que nous soyons une grande institution avec 2.732 employés de 38 nations différentes, il faut veiller à garder un esprit d'entreprise CHL'ien. La cohésion des équipes médico-soignantes est extrêmement importante, ainsi que les interactions avec les services administratifs. Ceci nécessite une gouvernance basée sur nos valeurs et un personnel qui s'y identifie. Une telle organisation ne peut qu'évoluer grâce à la contribution de chacun.

Pourquoi vous a-t-on choisie?

Dr Martine Goergen: J'ai toujours travaillé dans des hôpitaux publics, y compris durant ma formation, comme médecin résident et jeune chirurgien. Quand je suis revenue au Luxembourg

en 2001, la question ne se posait pas. Il n'y avait qu'un établissement qui pouvait offrir une médecine hospitalière «universitaire» qui correspondait à mes attentes.

Le CHL m'a permis de me développer chirurgicalement, de mettre en place de nouvelles prises en charge et d'assurer un service à la population selon une «Evidence-Based Medicine», à savoir une médecine fondée sur les preuves provenant d'études cliniques systématiques.

Durant les 23 dernières années, j'ai évolué au sein de l'institution en tant que chirurgien, chef de service et de département pour finalement être nommée directeur médical.

Il a probablement été rassurant pour une commission administrative de miser sur quelqu'un qui connaît le fonctionnement de l'hôpital. J'ai suivi des formations complémentaires, notamment en médiation, et surtout une formation diplômante à Science Po Paris, afin d'acquérir les compétences managériales requises pour la fonction de directeur général d'une institution d'une telle envergure. Enfin, ma vision 2024-2035 pour le CHL a certainement aussi contribué à ma nomination.

Quelle est la place de la recherche dans un établissement comme le CHL?

Dr Martine Goergen: La recherche et l'enseignement sont deux missions non seulement fixées dans la loi organique du CHL de 1975, mais elles représentent un vrai attrait pour les médecins et soignants qui postulent au CHL. «Faire de la recherche» est un atout souvent évoqué lors des entretiens d'embauche.

Aussi bien la commission administrative que les directions du CHL soutiennent activement cette mission, avec des contrats adaptés et du personnel dédié pour aider nos salariés pour leurs projets de recherche. Il y a également eu la création du LCTR qui est un Centre de



Recherche Clinique et Translationnelle facilitant les projets de recherche par une mise à disposition des ressources nécessaires, ensemble avec le LIH (Luxembourg Institute of Health).

Malheureusement, il nous manque une valorisation financière de cette activité pour les médecins et soignants. Nous ne disposons pas de budget propre à la recherche permettant de développer cette activité. De nouveaux concepts de

financement doivent être envisagés dans le futur.

Est-il envisageable de s'orienter vers d'autres modèles, dans l'esprit du value-based healthcare ?

Dr Martine Goergen: Pour développer une prise en charge des patients dans un esprit de value-based healthcare, il faut des parcours patients et des procédures standardisées, taillés sur le besoin du patient tout au long de sa prise en charge, et la possibilité de mesurer le résultat pour évaluer les bénéfices qualitatifs et quantitatifs générés.

Le CHL a une culture de pratique médicale interdisciplinaire qui est un terrain favorable à la mise en place d'un tel modèle. Je peux très bien m'imaginer le déploiement de ce modèle de financement au sein des réseaux de compétences ou bien dans des prises en charge spécifiques comme la chirurgie de l'obésité.

Il nous manque une valorisation financière de l'activité de recherche pour les médecins et soignants.

Comment comptez-vous concilier votre nouvelle fonction et votre activité clinique ?

Dr Martine Goergen: Tous mes pré-décesseurs ont conservé une activité clinique réduite durant leur mandat et j'aimerais faire pareil. Je pense que c'est important de garder le contact avec le terrain et de ne pas s'isoler dans sa fonction. Mais je suis aussi consciente que ceci est plus difficile pour un chirurgien, qui doit avoir une certaine pratique régulière pour ne pas perdre la main. Je vais voir jusqu'où cette activité est compatible avec mes futurs devoirs.

Comme directeur d'un hôpital tel que le CHL, qu'attendez-vous de la nouvelle Ministre de la Santé ?

Dr Martine Goergen: Le CHL, de par sa loi organique, est sous la tutelle du Ministère de la Santé et une bonne relation avec la nouvelle Ministre de la Santé est donc primordiale. En tant que directeur général d'un établissement public, j'espère que nous pouvons compter sur son soutien pour les projets d'envergure que nous entamons dans un futur proche, et pour la valorisation de nos services nationaux.

Si vous aviez une baguette magique, pour exaucer trois vœux, quels seraient-ils ?

Dr Martine Goergen: La première est la digitalisation. Un dossier médical informatisé, harmonisé pour tout le pays, serait la concrétisation d'un rêve.

La deuxième serait de pousser les murs, car nous serons toujours confrontés au manque de place.

Le troisième serait, comme établissement public, de pouvoir disposer de financements propres, au sein de l'hôpital, pour nous permettre de soutenir des projets de recherche. ■

*Interview réalisée pour Semper Luxembourg avec nos vifs remerciements au Dr Martine Goergen pour le temps consacré
Photos: Paul Foguegne*

Providing innovative health solutions

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

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

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

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



Cancers gynécologiques

Pr Christine Gennikens, CHU Liège..... 19

Cancers du sein

Dr Caroline Duhem, CHL Luxembourg..... 20

Cancers du poumon non à petites cellules..... 25

 Post
ESMO
Belux


 MADRID 2023 ESMO congress
MADRID SPAIN
20-24 OCTOBER 2023


Cancers gynécologiques, cancers du sein et cancers du poumon

Vers des changements dans la pratique quotidienne...

Avec ses 33.000 participants issus de 155 pays, le congrès de la European Society for Medical Oncology est plus que jamais le grand événement de la spécialité. Cette année encore, la possibilité était offerte de suivre les sessions à Madrid ou en Belgique, signe que le virtuel a gardé ses adeptes depuis la pandémie à COVID-19. O tempora, o mores... L'édition 2023 marque un tournant dans la prise en charge de plusieurs cancers.

Vous n'étiez ni à Madrid ni devant un écran d'ordinateur? Qu'à cela ne tienne, Semper Luxembourg était présent pour vous le 18 novembre à la 11^e édition du Post-ESMO Belux organisé à l'initiative de la BSMO avec le concours de PharmaConsult.

Une seule consigne pour ce résumé: quelles sont les avancées susceptibles de modifier notre pratique quotidienne?



Cancers gynécologiques

Pr Christine Gennikens, CHU Liège



Dans les cancers gynécologiques, l'étude INTERLACE ouvre de nouvelles perspectives en optimisant la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du col de l'utérus. Dans le cancer de l'endomètre avancé ou métastatique, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires se positionnent en première ligne de traitement en association avec la chimiothérapie et en traitement de maintenance avec des résultats très prometteurs en particulier dans la population dMMR.

Cancers du col de l'utérus

Le cru 2023 de l'ESMO a toutes les caractéristiques d'une grande année dans les cancers gynécologiques. Dans le cancer du col de l'utérus, l'étude INTERLACE ouvre de nouvelles perspectives en optimisant la chimiothérapie néoadjuvante. Cette phase III a comparé la radio-chimiothérapie conventionnelle avec cisplatine hebdomadaire à une induction de taxol carboplatine hebdomadaire pendant 6 semaines avant la même radio-chimiothérapie. Au total, 500 patientes ont été randomisées, dont 77% de stade 2 et 12% de stade III, 43% de N+, 82% d'histologie épidermoïde. Avec un suivi médian de 64 mois, la survie sans progression est significativement

augmentée (HR = 0,69), mais aussi et surtout la survie globale (HR = 0,61, $p=0,04$). Le bénéfice absolu en survie globale est de 8% à 5 ans pour un traitement peu coûteux et facile à mettre en place en pratique. Dans les cancers métastatiques ou ayant progressé sous chimiothérapie, l'étude KEYNOTE 826 a quant à elle démontré le bénéfice de l'ajout en première ligne du pembrolizumab à la chimiothérapie avec cisplatine paclitaxel ± bévacizumab en termes de survie sans progression et de survie globale avec une médiane de 24,4 mois vs 16,5 mois sous placebo. Ces données suggèrent que le pembrolizumab associé à la chimiothérapie pourrait être le nouveau standard de traitement dans le cancer du col de l'utérus persistant, ré-

cidivant ou métastatique qui est associé à un mauvais pronostic, avec une survie globale qui n'excède pas les 12 mois.

Cancers de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre est l'une des tumeurs gynécologiques les plus fréquentes avec un pronostic très défavorable en cas de récurrence. L'étude¹ de phase 3 Duo-E démontre pour la première fois le bénéfice d'une association d'immunothérapie (durvalumab) et d'une chimiothérapie à base de platine, suivie d'un traitement par un inhibiteur de PARP (olaparib), avec une augmentation significative de la survie sans progression de la maladie par rapport aux patientes traitées par chimiothérapie

Pour une des rares fois de son histoire, l'immunothérapie échoue en traitement des cancers de l'ovaire autant en précoce dans l'étude IMAGYN050 que dans l'étude JAVELIN, et dernièrement dans l'étude ATALANTE sans bénéfice en survie sans progression indépendamment du statut PD-L1.



seule pour un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent. L'étude montre une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 45% chez les patientes traitées par durvalumab plus chimiothérapie, suivi par durvalumab plus olaparib vs 29% chez les patientes traitées par durvalumab plus chimiothérapie suivi du seul durvalumab, par rapport à celles traitées par chimiothérapie seule (bras témoin). La survie sans progression médiane est de 15,1 mois dans le bras durvalumab-olaparib vs 9,6 mois dans le groupe témoin. L'immunothérapie est efficace en particulier chez les patients avec une expression de PD-L1 et une altération du système ROR, ce qui confirme une fois de plus à quel point l'avenir de l'oncologie gynécologique repose sur la médecine de précision. Enfin, l'étude RUBY consacre le dostarlimab, un anti-PD-1 associé au carboplatine/paclitaxel en traitement de première ligne du cancer de l'endomètre avancé ou en première récurrence. La survie sans progression médiane est de 11,8 mois chez les patientes traitées

par le dostarlimab et une chimiothérapie standard (carboplatine et paclitaxel) vs 7,9 mois sous chimiothérapie standard et placebo (HR=0,64, $p < 0,0001$). Chez les patientes dMMR ou MSI-H, 61,4% n'avaient pas progressé après deux ans contre 15,7% sous chimiothérapie seule.

Cancers de l'ovaire

Pour une des rares fois de son histoire, l'immunothérapie échoue en traitement des cancers de l'ovaire autant en précoce dans l'étude IMAGYN050 que dans l'étude JAVELIN, et dernièrement dans l'étude ATALANTE sans bénéfice en survie sans progression indépendamment du statut PD-L1. Que pouvait faire de plus l'étude ANITA? L'étude a inclus 417 patientes avec un cancer de l'ovaire en rechute platine sensible, naïfs d'immunothérapie, parfois prétraitées par un inhibiteur de PARP, randomisées pour recevoir 6 cycles d'atézolizumab et doublets de chimiothérapie par carboPt et au choix le paclitaxel, la gemcitabine, la doxorubicine liposomale, puis main-

tenance par atézolizumab et niraparib jusqu'à progression vs un doublet de chimiothérapie/niraparib/placebo. Le critère de jugement principal est la survie sans progression, les critères de jugement secondaires sont la survie globale et le taux de réponse objective. L'étude est négative sans bénéfice en survie sans progression avec une médiane de 11,2 mois vs 10,1 mois sous traitement standard (HR=0,89, $p=0,28$). Aucun bénéfice n'apparaît dans les sous-groupes et notamment en fonction du statut PD-L1 (survie sans progression médiane de 12,8 mois vs 11,1 mois sous placebo chez les PD-L1 surexprimés). Les taux de réponses objectives sont similaires.

L'étude ANITA, évaluant l'adjonction de l'atézolizumab à la prise en charge standard des cancers de l'ovaire en rechute platine sensible, puis en maintenance avec le niraparib, ne démontre pas d'amélioration de la survie sans progression. Est-ce la fin de l'histoire ou seulement le commencement, l'avenir nous le dira... ■

Cancers du sein

Dr Caroline Duhem, CHL Luxembourg



Dans les cancers du sein en stade précoce, l'immunothérapie capitalise sur les acquis avec des actualisations sur son bénéfice notamment en néoadjuvant dans les ER+/HER2-. On découvre aussi les performances d'un nouvel arrivant, le datopotamab deruxtecan évalué dans l'étude BEGONIA dans les RH+ en stades métastatiques. Dans les cancers précoces HR+/HER2- à haut risque, l'abemaciclib, un inhibiteur de CDK4/6, confirme son bénéfice en termes de taux de survie sans maladie invasive et en taux de survie sans récurrence à distance.

Cancers précoces HR+/HER2- à haut risque et inhibiteur de CDK4/6

Les patientes avec un cancer du sein précoce N+ sont à haut risque de récurrence (jusqu'à 30% à 5 ans) et nécessitent une intensification du traitement. Des résultats très prometteurs avaient déjà été obtenus à 15,5 mois et 27 mois

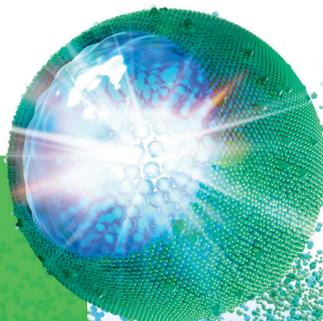
dans l'étude monarchE avec l'abemaciclib (ABE), un inhibiteur de CDK4/6, associé à une hormonothérapie. Avec désormais un suivi médian de 54 mois, le taux de survie sans maladie invasive (IDFS) est de 83,6% sous ABE + hormonothérapie vs 76% sous hormonothérapie seule (HR=0,68, $p < 0,001$), soit une différence absolue de 7,6% à 5 ans. L'évolution des courbes montre



onivyde[®]
pegylated liposomal irinotecan

SERVIER^{*}
moved by you

ONIVYDE:
SPECIFICALLY DESIGNED TO
FIGHT PANCREATIC CANCER
ALONGSIDE YOUR PATIENTS



BFR OV SB 24 CI SP 15 - Date d'approbation de l'information médicale - 08/08/2023

ONIVYDE[®] pegylated liposomal (4.3 mg/ml concentrate for dispersion for infusion) is approved for metastatic adenocarcinoma of the pancreas in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV), in adult patients who have progressed following gemcitabine-based therapy.¹

1. SmPC ONIVYDE[®] pegylated liposomal.

DENOMINATION DU MEDICAMENT ONIVYDE pegylated liposomal 4,5 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon de 10 ml de dispersion à diluer contient 45 mg de base anhydre libre d'iméridon (sous forme de sel de succinate dans une formulation liposomal pegylée). Un ml de dispersion à diluer contient 4,5 mg de base anhydre libre d'iméridon (sous forme de sel de succinate dans une formulation liposomal pegylée). Excipients à effet notable: 1 ml de dispersion à diluer contient 0,144 mmol (33,3 mg) de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Dispersion à diluer pour perfusion. Dispersions liposomales isotoniques opaque blanche à jaune clair. Le pH de la dispersion à diluer est de 7,2 et l'osmolarité de 295mOsmol/kg. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** ONIVYDE pegylated liposomal, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et le leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** ONIVYDE pegylated liposomal ne doit être prescrit et administré aux patients que par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des anticancéreux. ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas équivalent aux formulations d'iméridon non liposomal pegylé et ces formulations ne sont pas interchangeables. **Posologie** ONIVYDE pegylated liposomal, la leucovorine et le 5-fluorouracile doivent être administrés de façon séquentielle. La posologie recommandée d'ONIVYDE pegylated liposomal est de 70 mg/m² en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivis de 400 mg/m² de LV en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivis de 2400 mg/m² de 5-FU en perfusion intraveineuse de 46 heures, toutes les 2 semaines. ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré seul. Il convient d'envisager de diminuer la dose initiale d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m² chez les patients hématozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (voir rubriques 4.8 et 5.1.1). Il convient d'envisager d'augmenter la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 70 mg/m² s'il est bien toléré lors des cycles suivants. **Précaution** Il est recommandé d'administrer aux patients une prémédication aux doses standard de dexaméthasone (ou un corticostéroïde équivalent) en association avec un anti-nauséeux des récepteurs 5-HT₃ (ou autre antiémétique) au moins 30 minutes avant la perfusion d'ONIVYDE pegylated liposomal. **Ajustements posologiques** Toute modification de la dose doit être basée sur la toxicité précédente et la moins favorable. La posologie de la leucovorine ne nécessite aucun ajustement. Pour les toxicités de grade 1 et 2, il est recommandé d'ajuster la dose. Les ajustements posologiques, tels qu'ils sont résumés dans le Tableau 1 et le Tableau 2, sont recommandés en cas de toxicités de grades 3 ou 4 liées à ONIVYDE pegylated liposomal. Pour les patients qui débutent un traitement à la posologie de 50 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal sans augmentation de la dose à 70 mg/m², il est recommandé de procéder à une première diminution de la dose à 45 mg/m² puis à une deuxième diminution à 35 mg/m². Les patients qui nécessitent d'autres diminutions de dose doivent arrêter le traitement. Les patients hématozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 qui ne présentent pas de toxicités liées au médicament au cours du premier cycle de traitement (dose initiale réduite à 35 mg/m²) peuvent recevoir une dose totale d'ONIVYDE pegylated liposomal de 70 mg/m² au cours des cycles suivants en fonction de leur toxicité individuelle.

Tableau 1 : Modifications des doses recommandées pour ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV en cas de toxicité de grade 3 et 4 chez les patients hématozygotes pour l'allèle UGT1A1*28

Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0 ¹	Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal (5-FU) chez les patients non hématozygotes pour l'allèle UGT1A1*28
Toxicités hématologiques	
Neutropénie	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre un nombre absolu de neutrophiles de > 1500/mm ³
Grade 3 ou 4 (< 1000/mm³) ou neutropénie fébrile	Première apparition Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50mg/m ² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% (1800mg/m ²) Deuxième apparition Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 45mg/m ² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% supplémentaires (1350mg/m ²) Troisième apparition Interrompre le traitement
Thrombopénie	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre une numération plaquettaire de > 100 000 plaquettes/mm ³ . Les modifications de dose en cas de leucopénie et thrombopénie reposent sur la grade de toxicité NCI CTCAE et sont les mêmes que celles recommandées pour la neutropénie.
Leucopénie	
Toxicités non hématologiques²	
Diarrhée	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade < 1/2 à 3 selles/jour de plus qu'avant (administration du traitement).
Grade 2	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade < 1/2 à 3 selles/jour de plus qu'avant (administration du traitement).
Grade 3 ou 4	Première apparition Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50mg/m ² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% (1800mg/m ²) Deuxième apparition Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 45mg/m ² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% supplémentaires (1350mg/m ²) Troisième apparition Interrompre le traitement
Nausées/vomissements	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution des nausées/vomissements à un grade < 2 ou au niveau de référence.
Grade 3 ou 4 (malgré un traitement antiémétique)	Première apparition Optimiser le traitement antiémétique; Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50mg/m ² Deuxième apparition Optimiser le traitement antiémétique; Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 45mg/m ² Troisième apparition Interrompre le traitement
Toxicités hépatiques, rénales, respiratoires ou autres³	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution des effets indésirables à un grade < 1.
Grade 3 ou 4	Première apparition Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50mg/m ² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% (1800mg/m ²) Deuxième apparition Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 45mg/m ² ; Diminuer la dose de 5-FU de 25% supplémentaires (1350mg/m ²) Troisième apparition Interrompre le traitement
Réaction anaphylactique	Interrompre le traitement

¹ NCI CTCAE v 4.0 - critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version 4.0. Excluent l'asthénie et l'anorexie; l'anorexie de grade 3 et l'asthénie ne nécessitent pas d'ajustement de dose. ² Dans le cas d'une augmentation de dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 70 mg/m², si l'intensité des cycles suivants, les recommandations de modifications de doses doivent suivre le tableau 1. ³

Tableau 2 : Modifications des doses recommandées pour ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV en cas de toxicité de grade 3 et 4 chez les patients hématozygotes pour l'allèle UGT1A1*28

Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0 ¹	Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal (5-FU) (chez les patients hématozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 sans augmentation préalable à 70 mg/m ²)
Effets indésirables²	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution des effets indésirables à un grade < 1.
Grade 3 ou 4	Première apparition Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 45mg/m ² ; Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 1. Deuxième apparition Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 35mg/m ² ; Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 1. Troisième apparition Interrompre le traitement

¹ NCI CTCAE v 4.0 - critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version 4.0. Excluent l'asthénie et l'anorexie; l'anorexie de grade 3 et l'asthénie ne nécessitent pas d'ajustement de dose. ² Dans le cas d'une augmentation de dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 70 mg/m², si l'intensité des cycles suivants, les recommandations de modifications de doses doivent suivre le tableau 1.

Populations particulières Insuffisance hépatique ONIVYDE pegylated liposomal n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients ayant un taux de bilirubine > 2,0 mg/dL, d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT) > 2,5 fois la limite supérieure normale (LSN) ou > 5 fois cette limite en cas de mélastases hépatiques (voir rubrique 4.4) du RCP. Insuffisance rénale ONIVYDE pegylated liposomal n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). L'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CLCr < 30 ml/min). Patients âgés (> 65 ans) Quarante-et-un pour cent (41%) des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal en association avec un radiothérapeute étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'ONIVYDE pegylated liposomal chez les enfants et adolescents âgés de 18 ans ou moins n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** ONIVYDE pegylated liposomal est destiné à une administration par voie intraveineuse. La dispersion doit être diluée avant d'être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Pour plus d'informations, voir rubrique 6.6. du RCP. Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament ONIVYDE pegylated liposomal est un médicament cytotoxique. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes et des vêtements de protection lors de la manipulation et de l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ONIVYDE pegylated liposomal. **CONTRE-INDICATIONS** Antécédents d'hypersensibilité sévère à l'iméridon ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP. Allaitement Voir rubrique 4.6 du RCP. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** ONIVYDE pegylated liposomal est pas équivalent aux formulations d'iméridon non liposomal pegylé et ces formulations ne sont pas interchangeables. **Myélosuppression/neutropénie** La surveillance de l'hémogramme est recommandée pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Les patients doivent être informés du risque de neutropénie et de l'importance de la fièvre. Une neutropénie fébrile doit être traitée en urgence en milieu hospitalier par des antibiotiques à large spectre administrés par voie intraveineuse. Pour les patients qui ont présenté des événements hématologiques sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Les patients présentant une insuffisance médullaire sévère ne doivent pas être traités par ONIVYDE pegylated liposomal. Des antécédents de radiothérapie abdominale augmentent le risque de neutropénie sévère et de neutropénie fébrile. Il convient de rester prudent chez les patients recevant ONIVYDE pegylated liposomal en association avec un radiothérapeute. Les patients souffrant d'un défaut de la glucuronidation de la bilirubine peuvent présenter un risque plus élevé de myélosuppression. Les patients asiatiques ont un risque plus accru de neutropénie sévère et fébrile. Des sujets hématozygotes 7/7 pour l'allèle UGT1A1*28 présentent un risque plus élevé de développer une neutropénie. **Effets immunosuppresseurs et vaccins** L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués ou de patients immunodéprimés peut entraîner des infections graves ou fatales. **Interactions avec des inducteurs puissants du CYP3A4** Des inducteurs puissants du CYP3A4 ou des UGT1A1 ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré avec des inducteurs puissants de l'enzyme CYP3A4, des inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 ou des inhibiteurs puissants de UGT1A1 à moins d'un mois après l'existence pas d'un niveau > grade 1/2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement. ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré chez des patients présentant une occlusion intestinale ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin tant que celle-ci n'est pas résolue. **Syndrome cholinergique** L'exposition répétée de diarrhée peut s'accompagner de symptômes cholinergiques tels qu'une rhinite, une hypersalivatoire, des bouffées congestives, une hypersudation, une bradycardie, un myosis et un hyperparétisme qui peuvent provoquer des crampes abdominales. Lors de l'étude clinique, une diarrhée précoce est survenue chez 35 patients (29,9%) et des signes cholinergiques sont apparus chez 4 patients (3,4%) recevant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV. En cas de diarrhée de grade 2-4, suspendre l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal et instaurer un traitement approprié. **Effets indésirables associés** La diarrhée est revenue à un grade 1, reprenant les administrations d'ONIVYDE pegylated liposomal à une dose réduite (voir rubrique 4.2). **Réaction à la perfusion** La réaction à la perfusion a été signalée chez 8 patients sur 117 (6,8%) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, chez 3 patients sur 147 (2%) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie et chez 8 patients sur 134 (5,9%) dans le groupe traité par 5-FULV. **Diarrhée et effets indésirables associés** La diarrhée est un effet indésirable très fréquent conduisant à des colites, un iletus, une gastroentérite, de la fatigue, une déshydratation, une perte de poids, des toxicités rénales, une hypotension et une hypokaliémie. Des attentions de la fonction rénale et des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées, généralement chez les patients ayant développé une hypovolémie du fait de vomissements et/ou de diarrhées sévères. Lors de l'étude clinique, des diarrhées de grade 3 ou 4 sont survenues chez 15 patients sur 117 (12,8%) recevant ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV. Pour les patients qui ont présenté des diarrhées tardives, le délai médian d'apparition de ces diarrhées était de 8 jours à compter de la dernière administration d'ONIVYDE pegylated liposomal. Une diarrhée précoce peut survenir dans les premières 24 heures après l'administration de la dose, mais l'épisode est généralement transitoire. Une diarrhée précoce peut également s'accompagner de symptômes cholinergiques tels qu'une rhinite, une hypersalivatoire, des bouffées congestives, une hypersudation, une bradycardie, un myosis et un hyperparétisme qui peuvent provoquer des crampes abdominales. Lors de l'étude clinique, une diarrhée précoce est survenue chez 35 patients (29,9%) et des signes cholinergiques sont apparus chez 4 patients (3,4%) recevant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV. En cas de diarrhée de grade 2-4, suspendre l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal et instaurer un traitement approprié. **Effets indésirables associés** La diarrhée est revenue à un grade 1, reprenant les administrations d'ONIVYDE pegylated liposomal à une dose réduite (voir rubrique 4.2). **Réaction à la perfusion** La réaction à la perfusion a été signalée chez 8 patients sur 117 (6,8%) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, chez 3 patients sur 147 (2%) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie et chez 8 patients sur 134 (5,9%) dans le groupe traité par 5-FULV. **Autres populations particulières** Patients âgés Dans l'ensemble, aucune différence clinique majeure en termes de sécurité et d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients âgés de moins de 65 ans, même si un taux plus important d'interruption (14,8% contre 7,9%) a été observé dans le premier groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV lors de l'étude NAPOLI-1 et dans certains cas, les effets indésirables n'ont pu être résolus à la fin des 46 heures de traitement. Les patients de grade 3 ou 4 ont été traités plus fréquemment chez les patients de grade 3 ou 4 que chez les patients de grade 2 ou 3. **Population asiatique** Les patients asiatiques ont un risque plus élevé de développer une neutropénie sévère et de diarrhées de grade 3 ou 4 que les patients non asiatiques. Cela est cohérent avec l'analyse post-hoc de la population asiatique et une exposition plus faible à l'iméridon et une exposition plus élevée à son métabolite actif, le SN-38, chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administré seul un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modeste-ment élevés (0,2 à 2,0 mg/dL) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dL. **Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple** Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FULV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère et de neutropénie fébrile que les patients n'ayant pas eu de cette opération. **Patients présentant une insuffisance hépatique** Dans des études cliniques sur l'iméridon non liposomal administr

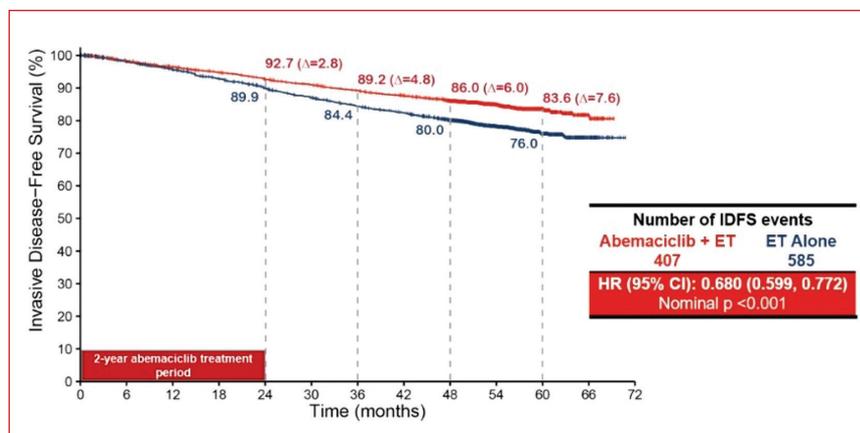
que le bénéfice s'accroît au cours du temps. Il est présent quel que soit le sous-groupe considéré (âge, pré ou postménopausée, ECOG 0-1, taille de la tumeur <20 mm, ≥ 20, mais <50 mm, ≥ 50 mm... et en particulier le nombre de ganglions envahis (1-3, 4-9, ≥ 10)). Les taux de survie sans récurrence à distance (DRFS) sont de 86% sous ABE vs 79,2% sous hormonothérapie seule (HR=0,67, p < 0,001). À souligner que le bénéfice de l'ABE est indépendant du pourcentage du Ki-67. À ce stade, les résultats de survie globale ne sont pas matures. On note toutefois numériquement moins de décès sous ABE avec 154 décès vs 187 sous hormonothérapie seule.

Ces résultats à 5 ans confirment les résultats antérieurs et rassurent sur le bénéfice de l'abemaciclib d'autant qu'une réduction des doses pour limiter les effets secondaires est possible sans perte d'efficacité.

Cancers précoces HR+/HER2- à haut risque et anti-PD1

Dans le traitement des cancers du sein ER+/HER2-, la chimiothérapie néoadjuvante est incontournable, mais le taux de réponses pathologiques complètes (pCR) reste faible (<15%).

Aujourd'hui, la question est de savoir si l'ajout d'un anti-PD1 ne permet pas de faire mieux. L'étude² KEYNOTE-756 apporte une réponse en évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un anti-PD1 (pembrolizumab) (n=643) vs placebo (n=635), associé à une chimiothérapie néoadjuvante et une hormonothérapie adjuvante. Les patientes (âge médian: 49 ans) devaient avoir un carcinome mammaire canalaire invasif ER+/HER2-, grade 3, T1c ou T2 avec atteinte ganglionnaire (cN1/2) ou T3-T4 quel que soit le statut ganglionnaire avec une taille de la tumeur ≥ 5 cm. Avec un suivi médian de 33,2 mois, 24,3% des patients sous pembrolizumab ont une pCR (définie comme ypT0/Tis et ypN0) vs 15,6% sous placebo, soit une différence de



8,5% (p=0,00005). Le bénéfice est présent dans tous les sous-groupes incluant le statut tumoral PD-L1 (CPS ≥ 1 vs < 1), un envahissement ganglionnaire (positif vs négatif) et le taux de positivité en ER et PR (≥ 10% vs < 10%). Les résultats pour la survie sans événements ne sont pas encore matures. En phase néoadjuvante, le taux d'effets secondaires de tout grade «immune-related» est de 33% sous pembrolizumab vs 7% sous placebo.

L'étude CheckMate-7FL présente un design identique à celui de KEYNOTE-756 (stages T1c-2 and N1-2 ou T3-4 and N0-2) si ce n'est que les tumeurs de grade 2 avec une expression ER entre 1 et 10% pouvaient être incluses. Au total, 263 patientes (âge médian: 50 ans) ont bénéficié d'un autre anti-PD1, le nivolumab, vs placebo (n=258). Avec un suivi médian de 29 mois, 24,5% des patientes sous nivolumab ont une pCR vs 13,8% sous placebo (OR=2,05, p=0,0002).

À nouveau, tous les sous-groupes (âge, taille, atteinte ganglionnaire, statut PD-L1, etc.) bénéficient de l'immunothérapie. En particulier, le statut PD-L1 joue un rôle important avec le double de pCR sous nivolumab (44,3% vs 20,2%) en cas d'expression PD-L1+ et 14,2% vs 10,7% pour les tumeurs PD-L1-. Les effets secondaires sont ceux habituellement décrits pour les anti-PD1 avec des hypothyroïdismes ou thyroïdites (15% vs 1%), des rashes (6% vs 5%), une insuffisance surrénalienne (5% vs <1%), etc.

Un changement de paradigme?

Ce n'est pas impossible au vu des résultats concordants de ces 2 études avec 2 anti-PD1 différents en termes d'amélioration du pourcentage de pCR, ce qui est plutôt de bon augure vu la corrélation entre la pCR et la survie globale. On ne dispose malheureusement pas encore des données de survie qui restent indispensables pour définir le réel bénéfice clinique sur le long terme d'autant que l'association paraît plus toxique. Le bon résultat obtenu dans les cancers ER faibles (<10%) est intéressant si l'on considère ces cas comme des triples négatifs. Il faudra d'autres études pour déterminer quelles tumeurs lumineales B sont sensibles aux anti-PD1.

Cancers du sein métastatique HR+/HER2- et ADC

Les cancers du sein HR+/HER2- métastatiques restent difficiles à traiter après une hormonothérapie et une ligne de thérapie systémique. La chimiothérapie (CT) s'impose dans les formes hormono-résistantes, mais les taux de réponses sont faibles, le pronostic défavorable et la toxicité significative incluant une myélosuppression et une neuropathie périphérique. Les ADC (Antibody-Drugs Conjugates) sont une association d'un anticorps monoclonal à un agent cytotoxique. Le trastuzumab déruxtécan a ouvert la voie dans l'étude DESTINY-Breast 04, avec un bénéfice clinique significatif en termes de survie

sans progression et de survie globale. Aujourd'hui, c'est le datopotamab dé-ruxtécán (Dato-DXd) qui est évalué dans l'étude TROPION Breast01.

L'étude³ a inclus 732 patientes avec un cancer du sein ER+/HER2 0 ou faible (âge médian: 56 ans), inopérable ou métastatique, randomisées en un bras Dato-DXd (6 mg/kg toutes les 3 semaines) (n=365) vs une chimiothérapie (n=367) au choix du clinicien. Avec un suivi médian de 10,8 mois, la survie sans progression médiane est allongée de 2 mois sous Dato-DXd (6,9 mois vs 4,9 mois, HR=0,63, p < 0,0001). Une analyse de sous-groupes montre que le bénéfice est obtenu indépendamment de l'âge, du statut ECOG, du nombre de traitements antérieurs ou d'un traitement par un iCDK4/6. Le taux de réponses globales est de 36,4% sous Dato-DXd vs 22,9% sous CT standard. Les données en survie globale n'étaient pas matures au moment de l'analyse, mais on note une tendance à l'amélioration sous Dato-DXd (HR=0,84) avec un suivi médian de 9,7 mois. Sur le plan de la tolérance, les effets secondaires liés au traitement sont de grade I et gérables avec des alopecies (36%), des vomissements (20%) et des nausées (50%). Le Dato-DXd perpétue la lignée des immunoconjugués.

Les résultats montrent un accroissement du risque de cancer du sein de 28% quand l'exposition aux PM_{2,5} augmente de 10 µg/m³ (OR=1,28), ce qui correspond à la différence de concentration entre des zones rurales et des zones urbaines en Europe.

	Cases/controls	Model ^a	Model ^b
		OR (95% CI)	OR (95% CI)
PM_{2,5} (for an increment of 10 µg/m³)	2419/2984	1.28 (1.00, 1.63)	1.28 (1.00, 1.64)
PM ₁₀ (for an increment of 10 µg/m ³)	2419/2984	1.09 (0.92, 1.30)	1.10 (0.92, 1.31)
NO ₂ (for an increment of 10 µg/m ³)	2419/2984	1.05 (0.97, 1.13)	1.05 (0.97, 1.13)

Cancer du sein: un risque accru lié aux polluants atmosphériques

À l'ESMO 2022, une présentation avait montré qu'une exposition croissante à des particules fines PM10 et PM2,5 majorait le risque de cancers du poumon chez des patients porteurs de mutations de l'EGFR. La mutation était une condition nécessaire, mais pas suffisante.

Aujourd'hui, l'étude XENAIR aborde le lien entre cancer du sein et pollution atmosphérique. L'étude⁴ a inclus 2.419 patientes avec un cancer du sein et 2.984 témoins sans cancer du sein. L'appariement a été fait selon l'endroit de résidence, l'âge et le statut ménopausique.

Les résultats montrent un accroissement du risque de cancer du sein de 28% quand l'exposition aux PM_{2,5} augmente de 10 µg/m³ (OR=1,28), ce qui correspond à la différence de concentration entre des zones rurales et des zones urbaines en Europe. Pour des particules de plus grandes tailles comme les PM10 ou pour le NO₂, le risque est plus faible avec des OR respectifs de 1,09 et 1,05.

Le statut ménopausique n'entre pas en ligne de compte. Seule une association non significative a été trouvée entre une exposition à des PM_{2,5} et la survenue de cancers HR+.

Quelle est l'explication ?

Pour le Pr Charles Swanton (Londres) dont l'exposé avait fait sensation à l'ESMO 2022, on peut imaginer que ces très petites particules PM_{2,5} pénètrent profondément dans les poumons puis dans

la circulation où elles sont absorbées par les tissus mammaires. On sait que des polluants atmosphériques peuvent modifier le fonctionnement des cellules mammaires, mais on ignore encore si ces polluants peuvent favoriser la prolifération de cellules avec des mutations préexistantes au travers de processus inflammatoires à l'image de ce qu'on observe dans le cancer bronchique chez les non-fumeurs.

Pour le Pr Ines Vaz Luis (France) appelée à discuter l'exposé, dans le cancer du poumon, nous savons que les PM_{2,5} créent un environnement inflammatoire propice via des cytokines comme l'IL-1b. La question est de savoir si ce mécanisme existe dans le cancer du sein et si nous pouvons cibler cette inflammation.

Des résultats plus robustes ?

Pour l'oratrice, ce sont des résultats épidémiologiques et biologiques robustes qui étayaient le lien entre les PM_{2,5} et le cancer du sein. Ils doivent inciter à mettre en place, au plus vite, des stratégies de réduction de la pollution atmosphérique. Dans ce contexte, la Commission européenne avait déjà proposé fin 2022 de réduire le seuil acceptable des PM_{2,5} de 25 µg/m³ à 10 µg/m³ d'ici 2030. L'ESMO va plus loin en demandant un seuil à 5 µg/m³ en accord avec les recommandations de l'OMS sur la qualité de l'air. C'est sans aucun doute une mesure efficace, mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'études observationnelles et qu'il faut être attentif à ne pas confondre cause et conséquence. Une cancérogenèse est un processus complexe associant des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux. ■



Cancers du poumon non à petites cellules

Dans le cancer du poumon non à petites cellules, un anti-PD1/PD-L1 se positionne en péri-opératoire dans les CBNPC de stades précoces II à IIIB (N2). Un autre changement de stratégie concerne les patients avec des cancers bronchiques mutés EGFR avec l'association du lazertinib, un ITK de troisième génération, et de l'amivantamab, un anticorps bispécifique EGFR-MET, qui réduit de 30% le risque de progression ou de décès dans l'étude MARIPOSA.

L'immunothérapie a-t-elle sa place en périopératoire ?

La question méritait d'être posée au vu des nombreuses données publiées en néoadjuvant et en adjuvant après chirurgie.

L'immunothérapie est une solution de secours pour les patients qui n'ont pas répondu avant chirurgie, mais par contre une proportion importante de patients sont en réponse pathologique complète au moment de la chirurgie. Une avancée majeure a été présentée avec l'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules

(CBNPC) en stades précoces. Trois études, Keynote-671, Checkmate 77T et Aegean ont validé cette approche par une méthodologie similaire: une association de chimiothérapie et immunothérapie néoadjuvante, suivie d'une chirurgie puis d'une immunothérapie adjuvante.

L'étude⁵ KEYNOTE-671 randomisée, en double aveugle, a évalué l'intérêt d'une immunothérapie périopératoire par pembrolizumab chez des patients opérables présentant un CBNPC de stades précoces II (30%) à IIIB (70%). La séquence comportait du pembrolizumab en néoadjuvant ou un placebo associé à un doublet de chimiothérapie à base de cisplatine (4 cycles) suivi de la résection chirurgicale et du pembrolizumab en adjuvant ou placebo toutes les 3 semaines jusqu'à 13 cycles. Les co-critères primaires étaient la survie sans événement (SSE), définie comme le temps entre la randomisation et la survenue d'une progression avant ou après la chirurgie (ou l'absence de chirurgie) selon RECIST 1.1, ou le dé-

cès de toute cause, et la survie globale. Environ 75% des patients dans le bras pembrolizumab ont bénéficié des 4 cycles néoadjuvants, 82,1% ont bénéficié d'une chirurgie, mais seulement 40,4% ont reçu la totalité du traitement adjuvant. Avec un suivi médian de 36,6 mois (de 18,8 à 62,0), le pembrolizumab en néoadjuvant et chimiothérapie, suivie du pembrolizumab en monothérapie après une résection chirurgicale, a significativement amélioré la survie globale (OS), réduisant le risque de décès de 28% (HR=0,72, p=0,005) par rapport au traitement néoadjuvant par placebo et chimiothérapie suivie d'un traitement adjuvant par placebo, indépendamment de l'expression de PD-L1. La survie globale médiane n'a pas été atteinte sous pembrolizumab vs 52,4 mois sous chimiothérapie-placebo. Les taux de survie globale à 36 mois étaient de 71,3% sous pembrolizumab vs 64,0% dans l'autre bras. La survie sans événement médiane (SEE) est améliorée avec 47,2 mois vs 18,3 mois (HR=0,59). Les taux de survie à 36 mois étaient de

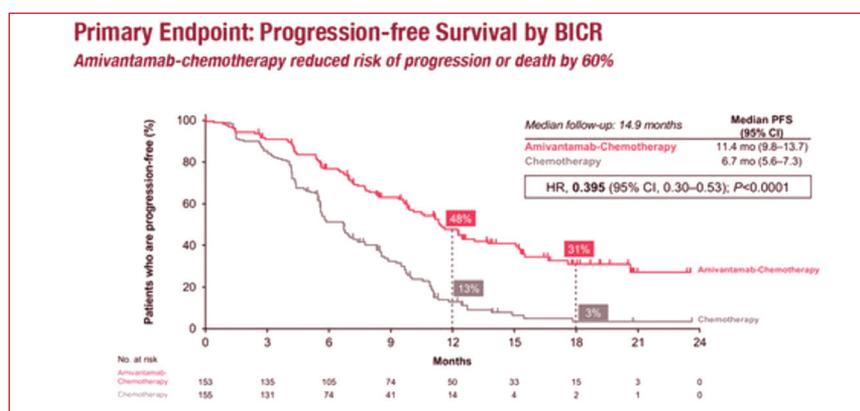
Le message est clair: il ne faut pas opérer d'emblée un CBNPC et il faut laisser sa chance à l'immunothérapie.

54,3% sous pembrolizumab vs 35,4% dans le bras chimiothérapie-placebo. L'étude CheckMate 77T présentée en session présidentielle, évalue un autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire, le nivolumab, en néoadjuvant associé à une chimiothérapie suivie du nivolumab en adjuvant (n = 229) pendant un an. Les 461 patients présentaient un CBNPC résecable non traité de stades IIA-IIIIB, dont 77% ont été opérés. La survie médiane sans événement (SSE, critère principal de jugement) est améliorée par rapport à la chimiothérapie plus placebo en adjuvant (n=232) (non atteinte vs 18,4 mois, HR=0,58, p=0,0002) avec un suivi minimum de 15,7 mois. Le bénéfice de l'association se traduit par les taux de réponses pathologiques complètes (pCR) de 25,3% vs 4,7% (HR=6,64) et pathologiques majeures (< 10% de maladie résiduelle) de 35,4% vs 12,1% (HR=4,01).

Dans ces 2 études randomisées, évaluant les mêmes stratégies périopératoires, les résultats sont quasi similaires en taux de pCR et en taux de SEE avec un plus pour l'étude Keynote-671 qui montre le résultat en survie globale avec un risque de décès réduit de 28%. Le message est clair: il ne faut pas opérer d'emblée un CBNPC et il faut laisser sa chance à l'immunothérapie. Cette stratégie périopératoire devrait devenir le nouveau standard de prise en charge des CBNPC de stades IIA à IIIA-B résecables. Le tout sera de bien sélectionner les patients.

Quelles thérapies ciblées dans les cancers avec mutations rares ?

Chez les patients avec un cancer avancé ou métastatique, présentant la mutation dans l'exon 20 du gène de l'EGFR, le traitement de référence en première ligne est actuellement la chimiothérapie. L'étude PAPILLON⁶ a évalué le bénéfice de l'ajout de l'amivantamab, un anticorps bispécifique qui reconnaît les deux sites EGFR et c-MET sur les cellules cancéreuses. Le résultat est une augmentation de la survie (11,4 mois vs 6,7 mois avec chimiothérapie seule) et



une réduction de plus de 60% du risque de progression de la maladie. Dans les cancers bronchiques mutés EGFR (délétions de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R), l'étude Mariposa a évalué en première ligne le lazertinib, un ITK de troisième génération, en association avec l'amivantamab comparé à l'osimertinib. Encore une fois, les résultats sont significatifs pour la survie sans progression qui passe de 16,6 mois à 23,7 mois (HR=0,7, p < 0,001). Avec un suivi médian de 22 mois, le risque de progression ou de décès est réduit de 30%. L'étude LIBRETTO-431 s'est intéressée au selpercatinib, une petite molécule capable de bloquer une mutation dans le gène RET présente chez 1 à 2% des patients. Dans un cancer avancé, le selpercatinib permet de retarder de 54% la progression de la maladie. Ces données sont très prometteuses avec toutefois un bémol pour la toxicité et à condition de bien sélectionner les patients.

Pour le Pr Girard (Institut Curie et investigateur principal de l'étude PAPILLON), les résultats très positifs de l'étude constituent une véritable avancée pour les patients touchés par une forme rare du cancer du poumon. C'est la première fois qu'un traitement se révèle efficace pour ces patients.

CBNPC en progression après un sel de Pt

Dans l'étude de phase III TROPION-Lung01⁷, le datopotamab deruxtecan (Dato-DXd), un anticorps couplé à de la chimiothérapie et ciblant TROP-2,

est comparé au docétaxel en deuxième ligne chez des patients atteints d'un CBNPC déjà traité par chimiothérapie et immunothérapie. Le critère de jugement principal est positif avec une médiane de survie sans progression augmentée dans le bras Dato-DXd (4,4 mois vs 3,7 mois, HR 0,75 IC95%: 0,62-0,91, p=0,008). Le taux de réponse est aussi augmenté avec 26,4% vs 12,8% dans le bras docétaxel. Les données intermédiaires de survie globale ne montraient pas de bénéfice (12,4 vs 11,0 mois, HR=0,90, IC95%: 0,72-1,13). Les patients avec un CBNPC non épidermoïde semblent tirer un bénéfice plus net du Dato-DXd tout comme les patients avec altérations moléculaires. En termes de toxicité, le Dato-DXd provoque moins d'effets secondaires de grade ≥ 3 (25% vs 41%). Les effets spécifiques sont des pneumopathies interstitielles (8% dont 3% G ≥ 3), des événements oculaires (19%), des stomatites (54%, dont 6% ≥ G3). Cette étude positive montre un mince bénéfice en survie sans progression en faveur du Dato-DXd, même si certains sous-groupes semblent mieux répondre. Les données de survie globale et l'étude des biomarqueurs de réponse permettront de savoir si cette molécule peut remplacer le docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC prétraité par chimiothérapie et immunothérapie. ■

Références:

- Westin, SN. ESMO, 2023; #LBA41.
- Cardoso, F. ESMO, 2023; #LBA21.
- Bardia, A. ESMO, 2023; #LBA11.
- Fervers, B., et al. ESMO, 2023; #238MO.
- Garassino, M. ESMO, 2023; #LBA1.
- Girard, N. ESMO, 2023; #LBA5.
- Lisberg, AE. ESMO, 2023; #LBA12.



Zynlonta[®]
loncastuximab tesirine
for injection, for intravenous use • 10mg

ZYNLONTA: an effective new direction that helps patients with 3L r/r DLBCL* get back on track^{1,2}

ZYNLONTA is now approved for patients with r/r DLBCL who have received at least two prior lines of systemic treatment²

With ZYNLONTA, a heterogeneous patient population can achieve deep responses that are now confirmed at 2 years:^{1,3}



Durable response

Approximately **half** of patients responded, with a **quarter** achieving a complete response¹

1 in 3 patients **event free** and **mDOR*** not reached at **2-year** follow-up for patients achieving CR*³



Rapid response

Majority of patients responded rapidly to treatment - median time to response of **41 days**^{1,3}

Median time to CR of **6 weeks**³



Manageable safety

Most TEAEs* are **mild to moderate**, and generally **reversible and manageable**¹⁻³

Convenient dosing regimen **without need for hospitalization**^{1,4}



**Convenient, off-the-shelf dosing without need for hospitalisation:
30 min IV* infusion, every 3 weeks**^{1,2,4}

ZYNLONTA, a potent and selective single-agent ADC*, is now EMA*-approved to help address the urgent unmet needs of patients with 3L r/r DLBCL^{1,2,5,6}

References:
1. Caimi PF et al. *Lancet Oncol* 2021; 22: 790-800. 2. ZYNLONTA SmPC, www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynlonta. Sobi; 2023. 3. Caimi et al. *Haematologica*. 2023; doi: 10.3324/haematol.2023.283459 (ePub ahead of print) 4. Sermer D et al. *Blood Rev* 2023; 57: 101002. 5. Zammarchi F et al *Blood*; 2018; 131: 1094-1105. 6. Klink AJ et al. *J Clin Pathways* 2020; 6: 44-53.

* 3L DLBCL: third line relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma | mDOR: median duration of response | CR: complete response | TEAE: treatment-emergent adverse events | IV: intravenous | ADC: antibody drug conjugate | EMA: European Medicines Agency

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Zynlonta 10 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de loncastuximab tétrine. Après reconstitution, chaque ml contient 5 mg de loncastuximab tétrine. Le loncastuximab tétrine est un anticorps dirigé contre le CD19 et un conjugué d'agent alkylant, constitué d'un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant, et conjugué au SG3199, un agent alkylant cytotoxique dimère de pyrrolbenzodiazépine (PBD), par l'intermédiaire d'un agent de liaison valine-alanine clivable par les protéases. Le SG3199 attaché à l'agent de liaison est désigné comme SG3249, également connu sous le nom de tétrine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer). Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé, agglomérée. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Zynlonta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade (HGBL), récidivant ou réfractaire après deux lignes de traitement systémique ou plus. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Zynlonta doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients cancéreux. **Posologie** : La dose recommandée de Zynlonta est de 0,15 mg/kg tous les 21 jours pendant 2 cycles, suivie de 0,075 mg/kg tous les 21 jours pour les cycles suivants jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. **Dexaméthasone en prémédication** : Sauf contre-indication, 4 mg de dexaméthasone doivent être administrés par voie orale ou intraveineuse deux fois par jour pendant 3 jours, en commençant le jour précédant l'administration de Zynlonta pour atténuer les toxicités liées aux pyrrolbenzodiazépines (PBD). Si l'administration de dexaméthasone ne commence pas le jour précédant l'instauration de Zynlonta, l'administration de la dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse doit commencer au moins 2 heures avant celle de Zynlonta. **Doses différées ou oubliées** : Si une dose prévue de Zynlonta est oubliée, elle doit être administrée aussi rapidement que possible et le calendrier d'administration doit être ajusté pour maintenir un intervalle de 21 jours entre les doses. **Modification de la posologie** : Pour une modification de la posologie en raison d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques (voir rubrique Effets indésirables), voir ci-dessous. **Modification de la posologie de Zynlonta en cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques** : **Effets indésirables hématologiques** : Neutropénie – Nombre de polynucléaires neutrophiles en valeur absolue inférieur à $1 \times 10^9/l$; Arrêter Zynlonta jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles revienne à $1 \times 10^9/l$ ou plus. Thrombocytopénie – Taux de plaquettes inférieur à 50 000/ μl ; Arrêter Zynlonta jusqu'à ce que le taux de plaquettes revienne à 50 000/ μl ou plus. **Effets indésirables non hématologiques** : Œdème ou épanchement – Grade 2 ou supérieur ; Arrêter Zynlonta jusqu'à ce que la toxicité baisse jusqu'au grade 1 ou inférieur. Autres effets indésirables – Grade 3 ou supérieur ; Arrêter Zynlonta jusqu'à ce que la toxicité baisse jusqu'au grade 1 ou inférieur. Si l'administration est retardée de plus de 3 semaines en raison d'une toxicité liée à Zynlonta, les doses suivantes doivent être réduites de 50 %. Si la toxicité nécessite une réduction de la posologie après la deuxième dose de 0,15 mg/kg (cycle 2), le patient doit recevoir une dose de 0,075 mg/kg pour le cycle 3. Si la toxicité réapparaît après deux réductions de la posologie consécutives à un effet indésirable, l'arrêt définitif du traitement par Zynlonta doit être envisagé. **Patients âgés** : Aucun ajustement posologique de Zynlonta n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.1 du RCP). **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique de Zynlonta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). Zynlonta n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr 15 à 29 ml/min). L'effet de l'insuffisance rénale sévère et de l'insuffisance rénale terminale, avec ou sans hémodialyse, sur la pharmacocinétique du loncastuximab tétrine est inconnu. Une surveillance supplémentaire des effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lors de l'administration de loncastuximab tétrine. Pour le SG3199, les données collectées chez l'animal (rat) montrent une excrétion rénale minimale. Aucune donnée clinique n'est disponible. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] $>$ LSN ou bilirubine totale $\times 1$ à $1,5 \times$ LSN et n'importe quel taux d'ASAT). Zynlonta n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN et n'importe quel taux d'ASAT). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé de surveiller les effets indésirables. **Population pédiatrique** : L'innocuité et l'efficacité du loncastuximab tétrine chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Zynlonta est administré par voie intraveineuse. La perfusion doit être administrée en 30 minutes par une tubulure de perfusion intraveineuse. L'extravasation de Zynlonta a été associée à une irritation, un gonflement, une douleur et/ou des lésions tissulaires, qui peuvent être graves (voir rubrique Effets indésirables). Le site de perfusion doit être surveillé afin de détecter toute infiltration sous-cutanée éventuelle pendant l'administration du médicament. Zynlonta doit être reconstitué et dilué dans des conditions aseptiques sous la supervision d'un professionnel de la santé. Il doit être administré à l'aide d'une tubulure de perfusion dédiée équipée d'un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène et à faible taux d'adsorption des protéines (pores de 0,2 ou 0,22 micromètre) et d'un cathéter. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6 du RCP. **Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament** : Ce médicament contient un composant cytotoxique qui est lié de manière covalente à l'anticorps monoclonal (voir les procédures spéciales de manipulation et d'élimination à la rubrique 6.6 du RCP). **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le loncastuximab tétrine ont été les suivants : γ -glutamyltransférase augmentée (35,8 %), neutropénie (34,9 %), fatigue (30,2 %), anémie (28,8 %), thrombopénie (28,4 %), nausée (26,5 %), œdème périphérique (23,3 %), et rash (20,0 %). Les effets indésirables sévères (\geq grade 3) les plus fréquents ont été les suivants : neutropénie (24,2 %), γ -glutamyltransférase augmentée (17,2 %), thrombopénie (15,8 %), anémie (11,6 %) et infections (9,8 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les suivants : neutropénie fébrile (3,3 %), douleur abdominale, dyspnée et épanchement pleural (1,9 % respectivement). L'infection pulmonaire a été identifiée comme un effet indésirable associé à une issue fatale (0,5 %). Les effets indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement ont été les suivants : γ -glutamyltransférase augmentée (8,8 %), œdème périphérique (2,8 %), thrombopénie (1,9 %), épanchement pleural et péricardique (1,4 % respectivement). La fréquence de la modification de la posologie ou de l'interruption du traitement en raison d'effets indésirables a été de 47,4 %. L'effet indésirable le plus fréquent conduisant à une réduction de la posologie a été la γ -glutamyltransférase augmentée (3,3 %), et les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un report de la dose ont été la γ -glutamyltransférase augmentée (17,7 %), la neutropénie (11,2 %) et la thrombopénie (7,9 %). **Liste des effets indésirables** : Les fréquences des effets indésirables sont basées sur 215 patients atteints de DLBCL récidivant ou réfractaire qui ont reçu Zynlonta en monothérapie sous forme de perfusion intraveineuse à la dose initiale recommandée (0,15 mg/kg) dans deux études en monothérapie, parmi lesquels 145 patients ont participé à l'étude pivot de phase II ADCT-402-201 (LOTIS-2) et 70 patients à l'étude de phase I (ADCT-402-101). Ces patients ont été exposés à Zynlonta pendant une durée médiane de 45 jours (fourchette : 1 à 569 jours). Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues dans les études cliniques, où une proportion des événements pour un effet indésirable peut avoir d'autres causes que le médicament, comme la maladie, d'autres médicaments ou des causes non liées. Les effets indésirables sont présentés par système d'organes (SOC) selon la classification du MedDRA et classés par fréquence, selon les définitions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Effets indésirables rapportés pour Zynlonta chez les patients adultes atteints de DLBCL récidivant ou réfractaire** : **Infections et infestations** : Fréquent : Pneumonie (y compris infection pulmonaire - effets indésirables associés de grade 5), infection des voies aériennes supérieures, infection des voies aériennes inférieures. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Très fréquent : anémie, neutropénie, thrombopénie. Fréquent : neutropénie fébrile. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Très fréquent : appétit diminué. Fréquent : rétention liquidienne. Peu fréquent : surcharge liquidienne. **Affections du système nerveux** : Fréquent : léthargie. **Affections cardiaques** : Fréquent : épanchement péricardique. Peu fréquent : péricardite. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Très fréquent : épanchement pleural, dyspnée (comprend la dyspnée et la dyspnée d'effort). **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent : douleur abdominale (comprend la douleur abdominale, la gêne abdominale, la douleur abdominale basse et la douleur abdominale haute), diarrhée, nausées, vomissement, constipation. Fréquent : ascite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très fréquent : rash, prurit, érythème. Fréquent : réaction de photosensibilité, rash maculopapuleux, hyperpigmentation cutanée, éruption prurigineuse, gonflement du visage, dermatite bulleuse. Peu fréquent : rash pustuleux. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : Fréquent : cervicalgie, extrémités douloureuses, dorsalgie, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur musculosquelettique du thorax. Peu fréquent : gêne musculosquelettique, gêne dans un membre. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : œdème périphérique, fatigue. Fréquent : œdème de la face, asthénie, gonflement périphérique, tuméfaction, douleur thoracique non cardiaque. Peu fréquent : œdème généralisé, œdème. **Investigations** : Très fréquent : γ -glutamyltransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée. **Description de certains effets indésirables** : **Épanchement et œdème** (voir rubrique 4.4 du RCP) : Des épanchements et œdèmes graves se sont produits chez des patients traités par Zynlonta. Des œdèmes et épanchements de grade ≥ 3 sont survenus chez 5,6 % des patients. Des épanchements péricardiques de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,4 % des patients. Des épanchements pleuraux de grade 3 sont survenus chez 2,8 % des patients, des ascites et œdèmes périphériques chez 1,4 % des patients, respectivement, et des tuméfactions périphériques de grade 3 chez 0,5 % des patients. Les épanchements et œdèmes ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5,1 % des patients. Il n'y a pas eu de cas d'épanchement ou d'œdème avec issue fatale. Le délai médian d'apparition des épanchements et œdèmes de grade ≥ 3 était de respectivement 115 jours et 101 jours. **Myélosuppression** (voir rubrique 4.4 du RCP) : Le traitement par Zynlonta peut entraîner une myélosuppression sévère. Des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 24,2 % des patients, de thrombopénie de grade 3 ou 4 chez 15,8 % des patients et d'anémie de grade 3 ou 4 chez 11,6 % des patients. Une neutropénie fébrile est survenue chez 3,3 % des patients. Une thrombopénie et une neutropénie ont conduit à l'arrêt du traitement chez respectivement 1,9 % et 0,5 % des patients. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Le délai médian d'apparition de la neutropénie, thrombopénie et anémie de grade 3 ou 4 était de respectivement de 36,0 jours, 28,5 jours et 22,0 jours. **Infections** (voir rubrique 4.4 du RCP) : Des infections graves et fatales, y compris des infections opportunistes, sont survenues chez des patients traités par Zynlonta. Des infections de grade ≥ 3 sont survenues chez 9,8 % des patients, associées à une infection fatale chez 0,5 % des patients. Les infections ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,9 % des patients. **Réactions cutanées** (voir rubrique 4.4 du RCP) : Des réactions cutanées sévères sont survenues chez des patients traités par Zynlonta. Des réactions cutanées de grade 3 sont survenues chez 3,7 % des patients et comprenaient une réaction de photosensibilité (1,4 %), un rash (0,9 %), un rash pustulaire (0,5 %), un rash maculo-papulaire (0,5 %) et un érythème (0,5 %). Il n'y a pas eu de réactions cutanées de grade 4 ou 5. Trois (3) patients (1,4 %) ont arrêté Zynlonta en raison de réactions cutanées de grade 1-2, et aucun patient n'a arrêté Zynlonta en raison de réactions cutanées sévères. Le délai médian d'apparition de la photosensibilité de grade 3 était de 32,0 jours et des réactions cutanées de grade 3 autres que de photosensibilité de 56,0 jours. De graves réactions cutanées ont été rapportées chez des patients traités par Zynlonta. Dans les études cliniques menées avec Zynlonta, des corticostéroïdes oraux et topiques et un traitement antiprurigineux ont été utilisés pour traiter les réactions cutanées. **Tests de la fonction hépatique** : Des anomalies aux tests de la fonction hépatique d'un grade de sévérité ≥ 3 sont survenues chez 19,5 % des patients, avec une augmentation de la γ -glutamyltransférase (GGT) de grade 3 ou 4 chez 17,2 % des patients. L'augmentation de la GGT a entraîné un report de la dose, une réduction de la dose et un arrêt du traitement chez respectivement 17,7 %, 3,3 % et 8,8 % des patients. Une augmentation de l'alanine aminotransférase de grade 3 est survenue chez 2,8 % des patients, une augmentation de la phosphatase alcaline sanguine chez 1,4 % des patients et une augmentation de l'aspartate aminotransférase chez 0,9 % des patients. Une augmentation de la bilirubine sanguine a été observée chez 2,8 % des patients, d'un grade 3 chez 1,4 % des patients. **Expérience post-commercialisation** : Les effets indésirables médicamenteux suivants ont été rapportés après la commercialisation dans le cadre de l'utilisation de Zynlonta. Ces effets étant rapportés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet liée à l'exposition au médicament de façon fiable. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : tégumentaire, cloques, rash vésiculeux (fréquence inconnue). **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Gallilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifierunefetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE112 76 Stockholm, Suède. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/22/1695/001. **MODE DE DÉLIVRANCE** : Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 28 avril 2023. **NR RÉF** : NP-28083.

Rubrique sous la responsabilité du Dr Manon Gantenbein, PhD,
Responsable du Clinical and Epidemiological Investigation Center du LIH

Avancée majeure au Luxembourg dans le diagnostic de la maladie de Parkinson: révélation de marqueurs clés de cellules immunitaires pour une détection précoce, en particulier chez les femmes



Dans une étude pionnière récemment publiée dans *Nature Communications*, des scientifiques de l'équipe *Allergy and Clinical Immunology Research Team* du département « Infection et immunité » du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et de l'unité *Transversal Translational Medicine Unit* du LIH, en collaboration avec le *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* de l'Université de Luxembourg, ont déverrouillé une clé cruciale permettant de diagnostiquer la maladie de Parkinson à un stade précoce. Leur recherche introduit des biomarqueurs immunitaires cellulaires non invasifs qui pourraient redéfinir la manière dont nous identifions et traitons cette maladie neurodégénérative complexe dans un avenir proche.

**«Nous avons établi les bases
d'un changement potentiel
dans la manière d'aborder
le diagnostic de la maladie
de Parkinson»
PROF REJKO KRÜGER**

La maladie de Parkinson (MP), la deuxième maladie neurodégénérative la plus répandue, qui touche environ 10 millions de personnes dans le monde, pose depuis longtemps des problèmes de diagnostic. Généralement diagnostiquée sur la base des antécédents médicaux, des symptômes et d'un examen neurologique, l'apparition subtile de la maladie fait de la détection précoce une tâche complexe.

Les symptômes, tels que les tremblements, la lenteur des mouvements, la rigidité musculaire et les troubles de l'équilibre, apparaissent lentement, ce qui rend très difficile un diagnostic pré-

cis de la MP, en particulier aux premiers stades.

Une équipe de chercheurs du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et du *LCSB* s'est attaquée à ce défi en proposant un nouveau biomarqueur dans le sang, facile d'accès, validé et précoce, qui pourrait faciliter le diagnostic ou le pronostic de la maladie de Parkinson.

Ces recherches établissent un lien clair entre les perturbations du système immunitaire périphérique et la maladie de Parkinson, ce qui semble particulièrement pertinent pour les stades précoces de la maladie. Leur découverte,

récemment publiée¹ dans la prestigieuse revue *Nature Communications*, marque une avancée majeure vers le développement de meilleures méthodes de diagnostic clinique: en analysant simplement les cellules immunitaires circulantes dans un tube d'échantillons sanguins d'un patient, cette technique innovante pourrait fournir des réponses très précises dans un délai d'environ cinq heures.

Percée significative

«Nos études démontrent, pour la première fois, un lien tangible entre un système immunitaire périphérique perturbé et une maladie cérébrale chronique telle que la maladie de Parkinson. Cela pourrait avoir des implications diagnostiques considérables, en particulier pour les patients dont la maladie n'a pas de cause génétique définie», souligne le Dr Feng Hefeng, chercheur principal au Department of Infection and Immunity du LIH.

S'appuyant sur leurs recherches précédentes^{2,3} axées sur la maladie de Parkinson dans les familles, les chercheurs ont découvert que les personnes présentant une mutation génétique spécifique liée à l'apparition précoce de la maladie de Parkinson ont un système immunitaire «plus jeune». Ils ont donc voulu voir si des modifications similaires du système immunitaire pouvaient être observées chez les personnes atteintes d'une maladie de Parkinson typique qui n'est pas d'origine génétique. L'équipe de recherche a examiné les cellules immunitaires chez les personnes atteintes d'une maladie de Parkinson non génétique et a constaté qu'un sous-type particulier de cellules immunitaires, appelées CD8 T lymphocytes with strong killing functions (CD8TEMRA cells), était plus nombreux. Ces cellules étaient plus développées chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce ou moyen que chez les personnes en bonne santé du même âge. Il est intéressant de noter que cette augmentation des cellules CD8 TEMRA était plus marquée chez les femmes, qui sont connues pour être beaucoup plus sensibles aux maladies auto-immunes que les hommes.

Ces cellules CD8 TEMRA n'existent pas dans les modèles animaux in vivo, de sorte que la compréhension de leur rôle dans le système immunitaire n'aurait pas été possible sans l'analyse des échantillons des participants à l'étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson du National Centre of Excellence in Research (NCER-PD). «La recherche sur la maladie de Parkinson traverse une période très intéressante, marquée par de nouvelles découvertes prometteuses susceptibles d'améliorer considérablement les capacités de diagnostic», explique le Dr Clarissa Gomes, responsable du programme NCER-PD au LCSB. «Le NCER-PD a développé une ressource exceptionnelle pour soutenir ces découvertes et de nombreuses autres à venir».

«Notre étude témoigne de la puissance de la recherche translationnelle et de l'étroite collaboration avec des institutions telles que l'Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL). Nous avons établi les bases d'un changement potentiel dans la manière d'aborder le diagnostic de la maladie de Parkinson», commente le professeur Rejko Krüger, directeur de Transversal Translational Medicine au LIH et investigateur principal du groupe Translational Neuroscience au LCSB.

«Cette recherche novatrice ne constitue pas seulement une avancée potentielle dans le diagnostic de la maladie de Parkinson, mais souligne également l'importance de notre investissement continu dans la recherche translationnelle au profit des patients du Luxembourg et du monde entier», souligne le professeur Markus Ollert, directeur du Department of Infection and Immunity du LIH et coresponsable de l'étude. «Comprendre les différentes composantes du système immunitaire humain et la manière dont elles contribuent aux maladies cérébrales deviendra essentiel pour un meilleur et plus précoce diagnostic de la maladie de Parkinson», conclut-il.

Une équipe multidisciplinaire

Ce travail a été réalisé conjointement avec le National Centre of Excellence in

Research on Parkinson's Disease (NCER-PD), y inclus la Parkinson's Research Clinic au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), et en collaboration avec le Clinical and Epidemiological Investigation Center (CIEC) du LIH, les équipes de l'IBBL et la plateforme de séquençage LuxGen. Cette étude a été soutenue par le Luxembourg Personalized Medicine Consortium, la subvention du programme CORE du Luxembourg National Research Fund, le gouvernement luxembourgeois via le programme CoVaLux, le programme bilatéral FNR AFR-RIKEN, plusieurs subventions du programme PRIDE et une subvention individuelle de l'AFR. L'étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson est financée par le FNR dans le cadre du NCER-PD et par une bourse d'excellence en recherche dans le cadre du programme PEARL du FNR. La Fondation Jean Think a également apporté un soutien généreux à l'étude.

L'équipe scientifique

Feng Hefeng, PhD, ADR

Data Integration & Analysis Unit
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health

Prof Dr Markus Ollert, M.D.

Director of Department of Infection and Immunity
Group Leader of Allergy and Clinical Immunology
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health

Prof Dr Rejko Krüger, M.D.

Director of Transversal Translational Medicine
Luxembourg Institute of Health
Head of the Translational Neuroscience group
Luxembourg Centre for Systems Biomedicine

Références:

1. Capelle, C.M., Ciré, S., Hedin, F. et al. Early-to-mid stage idiopathic Parkinson's disease shows enhanced cytotoxicity and differentiation in CD8 T-cells in females. *Nat Commun* 14, 7461 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43053-0>
2. <https://www.lih.lu/en/article/a-surprising-connection-between-immune-balance-ageing-and-parkinsons-disease-gene/>
3. <https://www.lih.lu/en/article/forever-young-a-new-genetic-brake-for-an-ageing-immune-system/>

Diagnostiquer la dénutrition chez les plus de 70 ans



Chez les plus de 70 ans – que la personne vive à son domicile ou qu'elle soit institutionnalisée - il faut savoir reconnaître précocement la dénutrition avant même qu'elle n'entraîne des complications. C'est l'un des rôles clefs du médecin de famille.

La dénutrition se définit comme l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel caractérisé par un bilan énergétique et/ou protéique négatif dont les conséquences ne sont pas immédiates.

La recherche d'une dénutrition chez une personne âgée est un élément essentiel de l'examen clinique dès l'âge de 70 ans. La dénutrition se définit comme l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel caractérisé par un bilan énergétique et/ou protéique négatif dont les conséquences ne sont pas immédiates.

À domicile, la prévalence de la malnutrition protéino-énergétique serait de 3% environ, chiffre qui monte à 20% voire bien plus en institution. Diagnostiquer et traiter est donc essentiel.

La prescription d'un bilan nutritionnel large avec mesure de l'albuminémie, de la vitamine B12, des folates et de la ferritine permet de connaître l'état nutritionnel global et de proposer des solutions adaptées.

Introduction

La population des plus de 70 ans augmente régulièrement au Luxembourg et en Europe et, en grande majorité, ces personnes souhaitent vivre le plus longtemps possible chez elles en évitant, tant que faire se peut, une institutionnalisation. Le gouvernement du Luxembourg¹ et la Ville de Luxembourg² ont mis en place différentes aides pour que les seniors puissent rester à leur domicile.

Treize réseaux de soignants interviennent au domicile des patients³. Ce moment passé par les soignants et les médecins dans le lieu d'habitation doit être l'occasion de s'interroger sur la recherche de signes d'un risque de dénutrition en observant l'autonomie dans le domicile, les provisions disponibles (date de péremption, stock adapté...) et

TABLEAU I - LES FACTEURS DE RISQUE DE DENUTRITION

Si chez tous les plus de 70 ans, il est important d'évoquer la possibilité d'une dénutrition, certaines situations liées aux patients ou à leurs traitements sont encore plus à risque.

Facteurs liés aux patients	Facteurs liés aux traitements
Cancer	Traitement à visée carcinologique (chimiothérapie, radiothérapie)
Hémopathie maligne	Corticothérapie > 1 mois
Sepsis	Polymédication > 5 molécules
Pathologie chronique - Digestive - Insuffisance d'organe (respiratoire, cardiaque, rénale, intestinale pancréatique, hépatique) - Pathologie neuro-musculaire - Polyhandicap - Diabète - Syndrome inflammatoire	Chirurgie à haut risque de mortalité
VIH/Sida	
Antécédent de chirurgie digestive majeure (grêle court, pancréatectomie, gastrectomie, chirurgie bariatrique)	
Syndrome dépressif	
Troubles cognitifs, démence, syndrome confusionnel	
Symptômes persistants: - Dysphagie - Nausées, vomissements, sensation de satiété précoce - Douleur - Diarrhée - Dyspnée	
Diminution des apports oraux > 5 jours ou diminution prévisible des apports oraux > 5 jours	

Tableau extrait des recommandations HAS France 2023.

en interrogeant sur le rapport à la nourriture.

La perte de goût, une cuisine simplifiée, une moindre envie de faire à manger, l'isolement social font partie des signes de maladies neuro-dégénératives, de dépression ou tout simplement d'une possible dénutrition.

À domicile, la prévalence de la malnutrition protéino-énergétique serait de 3% environ, chiffre qui monte à 20% voire bien plus en institution.

Définition

Pourquoi insister sur la nutrition des plus de 70 ans? Car le vieillissement s'accompagne d'une modification de la compo-

sition corporelle avec une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse. Or, la mortalité chez les personnes âgées augmente lorsque la valeur de l'IMC se situe en dessous de 22. En outre, dans un contexte de moindres sollicitations musculaires, l'âge peut s'accompagner d'une fragilité ou d'une sarcopénie (réduction de la masse et de la force musculaire).

Cette dernière pathologie (Cf. Encadré), indépendante du statut nutritionnel, peut être le reflet de certaines maladies plus fréquentes dans cette tranche d'âge: arthrose, maladie de Parkinson...

Les consultations longues au domicile représentent un moment privilégié pour

rechercher des signes d'amyotrophie (en particulier du quadriceps). C'est aussi le moment de peser le patient et d'apprécier la réalisation de gestes du quotidien.

Dénutrition, cachexie, fragilité et sarcopénie partagent des critères diagnostiques. La présence de l'une de ces atteintes doit faire rechercher des signes en faveur d'une affection coexistante. Il faut également prendre en compte les facteurs de risque liés à une morbidité ou à des traitements suivis par le patient (Cf. Tableau I).

À l'issue de la consultation et lorsqu'une dénutrition est suspectée, la prescription d'un bilan nutritionnel doit être large avec une mesure de l'albuminémie, de la vitamine B12, des folates et de la ferritine qui reflèteront l'état nutritionnel global.

Ce bilan devrait être réalisé annuellement afin de prévenir les conséquences cliniques.

Diagnostic de la dénutrition⁴

La Haute Autorité de Santé (HAS) française⁴ propose une définition de la dénutrition: il s'agit de l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel caractérisé par un bilan énergétique et/ou protéique négatif. Différents facteurs - indépendamment ou de façon conjuguée - peuvent induire une dénutrition: un déficit d'apport protéino-énergétique, une augmentation des dépenses énergétiques totales ou une augmentation des pertes énergétiques et/ou protéiques.

Quelles sont les conséquences de la dénutrition? Outre les modifications mesurables des fonctions et/ou de la composition corporelle, la dénutrition aggrave le pronostic des éventuelles maladies intercurrentes, diminue la qualité de vie et majore le risque de dépendance. Il s'installe une spirale délétère entre les causes et les conséquences de la dénutrition.



Voltaren Emulgel

Soulage les douleurs articulaires et musculaires suite à une inflammation.



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

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



Liste positive des médicaments :
Remboursé à 40%¹

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

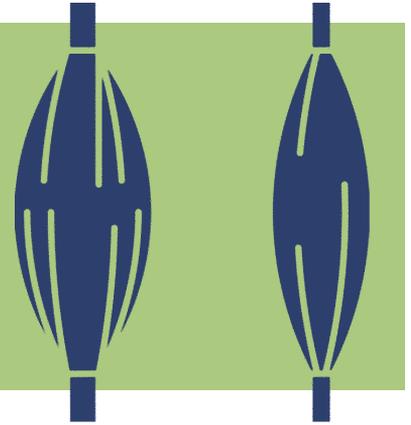
DENOMINATION DU MEDICAMENT Voltaren Emulgel Forte 2% gel COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un gramme de Voltaren Emulgel Forte 2% gel contient 23,2 mg diéthylammonium diclofénac ce qui correspond à 20mg diclofénac sodique. Excipients à effet notoire : propylène glycol (E 1520) (50 mg/g gel), butylhydroxytoluène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

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

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

La sarcopénie^{6,7}

Avec le vieillissement, la masse musculaire diminue: les muscles squelettiques perdent la moitié de leur poids entre 20 et 80 ans. Le vieillissement, la diminution de l'activité physique et les maladies sont responsables de ce qui est désormais désigné sous le terme sarcopénie. Le diagnostic de la sarcopénie est aisé car l'inspection du malade permet de retrouver une amyotrophie généralisée. Pour la quantifier, une mesure des circonférences de membres et de la force musculaire segmentaire suffisent. Toutefois, à l'intérieur même de la masse musculaire restante, on constate une réduction de la masse cellulaire active, remplacée par des liquides et des solides extracellulaires inertes. Le muscle est de moins bonne qualité fonctionnelle.



Pour la HAS, le diagnostic de dénutrition⁴ nécessite la présence d'au moins un critère phénotypique ET un critère étiologique (Cf. Tableau 2).

- Critères phénotypiques:

- Perte de poids de plus de 5% en un mois ou plus de 10% par rapport au poids habituel $IMC \leq 22 \text{ kg/m}^2$.
- Sarcopénie confirmée évaluée par une réduction de la force musculaire (5 levers de chaise en moins de 15 secondes ou estimation de la force de préhension grâce à un dynamomètre $< 16 \text{ kg}$ chez les femmes et $< 27 \text{ kg}$ chez l'homme) associé à une réduction de la masse musculaire appendiculaire (masse musculaire appendiculaire $< 15 \text{ kg}$ chez la femme et $< 20 \text{ kg}$ chez l'homme).

- Critères étiologiques:

- Réduction de la prise alimentaire de plus de 50% pendant plus d'une semaine ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport à la consommation alimentaire habituelle ou aux besoins protéino-énergétiques.
- Absorption réduite (malabsorption/mal digestion).
- Situation pathologique (avec ou sans syndrome inflammatoire): pathologie aiguë, pathologie chronique, pathologie maligne évolutive.

Lorsque le diagnostic de dénutrition est établi, il convient de rechercher des critères de sévérité: $IMC \leq 20 \text{ kg/m}^2$, perte de poids de plus de 10% en un mois ou de plus de 15% en 6 mois ou par rapport au début d'une pathologie évolutive, ou, enfin, albuminémie $\leq 30 \text{ g/L}$.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'une personne en situation d'obésité⁵ peut, elle aussi, être dénutrie. Les critères phénotypiques et étiologiques s'appliquent aussi dans ce cas.

-> **L'albuminémie.** L'évaluation biologique de l'état nutritionnel repose principalement sur le dosage de l'albuminémie qui est le témoin d'une carence protéique retentissant sur les fonctions de défense de l'organisme (immunité...). La concentration plasmatique d'albumine doit cependant être interprétée en fonction du niveau de la CRP (protéine

de l'inflammation) et de l'éventuelle présence d'autres causes d'hypoalbuminémie (insuffisance hépatique, syndrome néphrotique, pertes digestives). Un état infectieux et/ou inflammatoire peut en effet entraîner une baisse moyenne de 5g/L de l'albuminémie. L'albuminémie est en outre un marqueur peu réactif de l'évolution à court terme de l'état nutritionnel compte tenu de sa longue demi-vie (environ 21 jours).

La mesure de l'albuminémie est réalisée par immunonéphélimétrie ou immunoturbidimétrie. L'estimation de l'albuminémie à partir de l'électrophorèse des protéines ne doit plus être utilisée.

La norme est de 35 à 50 g/L. On parle de dénutrition modérée si l'albuminémie est comprise entre 30 et 35 g/L et de dénutrition sévère si elle est inférieure à 30 g/L.

La prise en charge

La prise de compléments nutritionnels oraux (CNO) ne doit pas être le premier traitement prescrit dans la dénutrition chez une personne âgée. Une enquête faite sur les apports alimentaires spontanés et des conseils diététiques adaptés au patient sont les démarches à prioriser. Le recours à la prescription de CNO doit être généralement envisagé en l'absence d'effet de l'enrichissement alimentaire à la réévaluation à un mois.

À domicile, la prévalence de la malnutrition protéinoénergétique serait de 3% environ, chiffre qui monte à 20% voire bien plus en institution.

Les mesures de première intention

En cas de dénutrition chez une personne âgée, l'alimentation par voie orale est recommandée en première intention sauf en cas de contre-indication (l'alimentation par voie entérale ne sera pas abordée ici).

En premier lieu, l'augmentation de la fréquence des prises alimentaires dans la journée, en passant à 4 (matin, midi, goûter, soir), est souvent à même de majorer l'apport global, y compris chez les patients dont les habitudes alimentaires sont particulières (dîner à base de tartines sucrées, un peu comme un petit-déjeuner). Il convient aussi d'éviter les périodes de jeûne nocturne trop longues (> 12 h).

Les produits riches en énergie et/ou en protéines et adaptés aux goûts du patient doivent être privilégiés; la connaissance de ses préférences alimentaires est en outre l'une des composantes indispensables de l'enquête alimentaire (dégout pour la viande, appétence pour les produits laitiers, les aliments sucrés...).

L'organisation d'une aide au repas (technique et/ou humaine) est un autre pan important de la prise en charge. Si le passage à la restauration collective est souvent mal vécu, c'est le plus souvent parce que, auparavant, l'alimentation du patient était peu variée.

Dans ces cas, les plats surgelés peuvent représenter une bonne option, car ils sont assez variés, équilibrés et disponibles dans des portions qui peuvent être consommées en un ou deux repas.

L'aide par une tierce personne est le plus souvent appréciée, à condition toutefois que l'aidant adapte sa cuisine aux goûts de la personne âgée. Enfin, manger régulièrement au restaurant (en dehors de son lieu de vie ou en maison de retraite) favorise le partage dans un environnement agréable.

Une autre possibilité est à mentionner: l'alimentation enrichie, qui a pour objectif d'augmenter l'apport énergétique et protéique d'une ration sans en augmenter le volume. Elle consiste à agrémenter l'alimentation traditionnelle

par différents produits, tels que de la poudre de lait entier ou du lait concentré entier (3 cuillères à soupe = ~8 g de protéines), du fromage râpé (20 g = ~5 g de protéines), des œufs (1 jaune = ~3 g de protéines), de la crème fraîche épaisse (1 cuillère à soupe = ~80 calories), du beurre fondu ou de l'huile (1 cuillère à soupe = ~75-90 calories), ou des poudres de protéines industrielles (1 cuillère à soupe = ~5 g de protéines). Cette première étape permet pour nombre de patients d'éviter d'entrer dans la spirale de la dénutrition.

Les compléments nutritionnels oraux

Le recours à la prescription de compléments nutritionnels oraux (CNO) doit être envisagé en l'absence d'effet de l'enrichissement alimentaire à la réévaluation à un mois.

Ces compléments sont prescrits en sus de l'alimentation habituelle et ne doivent en aucun cas la remplacer. Riches en calories, en protéines et en certains micronutriments, ils permettent de pallier, le plus souvent de manière temporaire, un apport alimentaire insuffisant.

Chez les personnes âgées, des CNO avec un total 30 g de protéines par jour ou 400 kcal par jour sont habituellement conseillés. La prescription est à adapter en fonction des besoins du patient et de sa pathologie. À ce stade, et afin de proposer au patient une perspective thérapeutique, il est recommandé de lui présenter les compléments nutritionnels oraux comme faisant partie intégrante de son traitement.

Il s'agit de mélanges nutritifs complets administrables par voie orale, hyperénergétiques et/ou hyperprotéiques, dont les goûts et les textures variés permettant d'éviter la lassitude, de favoriser l'observance et d'adapter la prescription aux besoins du patient. Bien souvent, lorsque les goûts du patient ne sont pas pris en compte, les CNO ne sont pas ou peu utilisés.

TABLEAU 2 – LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE DÉNUTRITION

Diagnostic de dénutrition		
≥ 1 critère phénotypique	≥ 1 critère étiologique	Sévérité
Perte de poids : - ≥ 5 % en 1 mois - ou ≥ 10 % en 6 mois - ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie	Réduction de la prise alimentaire ≥ 50 % pendant plus d'1 semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport: - à la consommation alimentaire habituelle - ou aux besoins protéino-énergétiques	Perte de poids: - ≥ 10 % en 1 mois - ou ≥ 15 % en 6 mois - ou ≥ 15 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie
IMC < 22 kg/m ²	Absorption réduite (malabsorption/maldigestion)	IMC < 20 kg/m ²
Sarcopénie confirmée	Situation d'agression (avec ou sans syndrome inflammatoire): - pathologie aiguë - ou pathologie chronique - ou pathologie maligne évolutive	Albuminémie ≤ 30 g/L

TABEAU 3 – STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

	Statut nutritionnel normal	Dénutrition	Dénutrition sévère
Apports alimentaires spontanés normaux	Surveillance	- Conseils diététiques - Alimentation enrichie - Réévaluation à un mois	- Conseils diététiques - Alimentation enrichie et CNO - Réévaluation à 15 jours
Apports alimentaires spontanés diminués	- Conseils diététiques - Alimentation enrichie - Réévaluation à un mois	- Conseils diététiques - Alimentation enrichie - Réévaluation à 15 jours: si échec CNO	- Conseils diététiques - Alimentation enrichie et CNO - Réévaluation à une semaine et si échec NE
Apports alimentaires spontanés très diminués	- Conseils diététiques - Alimentation enrichie - Réévaluation à une semaine et si échec CNO	- Conseils diététiques - Alimentation enrichie et CNO - Réévaluation à une semaine et si échec NE	- Conseils diététiques - Alimentation enrichie et NE d'emblée - Réévaluation à une semaine

métabolisme glucidique, déshydratation, cancer, escarres, etc.

Une réévaluation régulière de la prise des CNO est indispensable de manière à adapter la prescription, voire de la suspendre s'ils ne sont pas utilisés. Il n'est cependant pas nécessaire de réaliser un bilan biologique de contrôle dans les semaines qui suivent la mise en place des CNO, le délai avant la remontée de l'albuminémie étant relativement long. Si, en dépit de la supplémentation proposée et réellement consommée, le patient perd encore du poids et en autonomie, une hospitalisation de jour pour bilan de dénutrition doit être programmée. ■

Légende :

CNO: Compléments nutritionnels oraux.
NE: Nutrition entérale.

Ce sont les produits hyperénergétiques ($\geq 1,5$ kcal/ml ou g) et/ou hyperprotéiques (protéines $\geq 7,0$ g/100 ml ou 100 g, ou protéines $\geq 20\%$ de l'apport énergétique total - AET) qui sont habituellement le plus utilisés chez les personnes âgées. Les compléments nutritionnels oraux se consomment en plusieurs collations/prises alimentaires réparties dans la journée à distance des repas (exemple: à 10 h, 16 h, 22 h). Si ces horaires peuvent être adaptés en fonction du rythme de vie du patient,

il convient toutefois de consommer les compléments au moins 2 h avant ou après le repas.

Il conviendra au passage de s'assurer que les conditions de conservation sont bien respectées par les patients ou leur entourage (après ouverture, 2 heures à température ambiante, et 24 heures au réfrigérateur).

On distingue les compléments nutritionnels oraux prêts à l'emploi (liquides, crèmes, potages, liquide aromatisé aux fruits, etc.), les compléments nutritionnels oraux à mélanger (poudre à rajouter dans les purées, soupes, compotes, etc.) et les compléments nutritionnels dont la texture est adaptée aux cas de troubles de la déglutition.

Certains compléments nutritionnels oraux ont une composition spécifiquement élaborée (macronutriments, micronutriments et/ou fibres) pour répondre aux besoins nutritionnels de patients dénutris souffrant de troubles du

Afin de proposer au patient une perspective thérapeutique, il est recommandé de lui présenter les compléments nutritionnels oraux comme faisant partie intégrante de son traitement.

Source:

- Dénutrition chez la personne âgée (> 70 ans) et aide à la prescription des Compléments Nutritionnels Oraux (CNO). Assurance Maladie 2015.
- https://www.has-sante.fr/jcms/c_2021062/fr/avis-de-la-has-sur-le-referentiel-denutrition-chez-la-personne-agee-complements-nutritionnels-oraux-aide-a-la-prescription-saisine-du-05-mai-2014

Références:

1. https://luxsenior.lu/online/www/nav_content/17/2845/FRE/index.html
2. <https://www.vdl.lu/fr/vivre/aides-et-services/aider-les-seniors>
3. https://www.luxsenior.lu/online/www/nav_content/17/2845/2846/contentContainer2/3063/8511/2963/FRE/GUIDE_FR_WEB.pdf
4. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. Recommandation HAS avec la Fédération Française de Nutrition, 10 novembre 2021.
5. Assessing the nutritional status of the elderly: The mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation Guigoz, Yves; Vellas, Bruno; Garry, Philip J. Nutrition Reviews; Oxford Vol. 54, N° 1, (Jan 1996): S59.
6. Rolland Y, Vellas B. Sarcopénie: épidémiologie, causes et conséquences. Dans: Hébuterne H, Alix E, Raynaud-Simon A, Vellas B, ed. Traité de nutrition de la personne âgée. Paris: SFNEP Springer; 2009. p. 175-87.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019;48:601.

NOUVEAU
Remboursé à 100%
au Grand-Duché
de Luxembourg¹

TEZSPIRE[®]
(tezepelumab) Subcutaneous
Injection

Rise above the complexity
of severe asthma

Treat across phenotypes and
irrespective of biomarker levels^{2,*}

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

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT Tezspire 210 mg solution injectable en seringue préremplie Tezspire 210 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Seringue préremplie Chaque seringue préremplie contient 210 mg de tézépélumab dans 1,91 mL de solution (110 mg/mL). Stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 210 mg de tézépélumab dans 1,91 mL de solution (110 mg/mL). Le tézépélumab est un anticorps monoclonal humain produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (*Chinese hamster ovary*, CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.

3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques Tezspire est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Posologie Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) La dose recommandée est de 210 mg de tézépélumab en injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Tezspire est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme du patient. Oubli de dose En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Le patient peut ensuite reprendre la dose le jour prévu de l'administration. Si la dose suivante est déjà planifiée, celle-ci peut être administrée comme prévu. Ne pas administrer une double dose. Populations particulières Population âgée (> 65 ans) Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance rénale et hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Tezspire chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Tezspire est administré en injection sous-cutanée. L'injection du médicament peut être réalisée par le patient lui-même ou son aidant après avoir reçu une formation à la technique d'injection sous-cutanée. Une formation adéquate des patients et/ou des aidants sur la préparation et l'administration de Tezspire doit être assurée avant l'utilisation, conformément aux « Instructions pour l'administration ». Tezspire doit être injecté dans la cuisse ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril. Si c'est un professionnel de santé ou un aidant qui réalise l'injection, celle-ci peut également être faite dans la partie supérieure du bras. Un patient ne doit pas réaliser une injection dans le bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou indurée. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque administration. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie ou du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ».

4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP.

4.4 Effets indésirables Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les arthralgies (3,8%) et les pharyngites (4,1%). Tableau récapitulatif des effets indésirables Le Tableau 1 présente les effets indésirables des études cliniques conduites chez des patients atteints d'asthme sévère, dans lesquelles un total de 665 patients a reçu au moins une dose de Tezspire au cours d'études d'une durée de 52 semaines, et de l'expérience depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

^aLa pharyngite était définie par les termes préférentiels suivants : pharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngite à streptocoques et pharyngite virale.

^bL'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculeuse.

^cVoir « Description d'effets indésirables particuliers » Description d'effets indésirables particuliers Réactions au site d'injection Les données de tolérance issues du regroupement des études PATHWAY et NAVIGATOR ont mis en évidence des réactions au site d'injection (telles que érythème, gonflement, douleur) survenues avec une incidence de 3,8 % chez les patients traités par tézépélumab 210 mg sous-cutané toutes les 4 semaines (O4S). Population pédiatrique Un total de 82 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme sévère, non contrôlé a été inclus dans l'étude de phase 3 de 52 semaines NAVIGATOR (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le profil de tolérance chez les adolescents était globalement similaire à celui observé pour l'ensemble de la population étudiée. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AstraZeneca AB SE151 85 Södertälje Suède 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/22/1677/001 1 seringue préremplie EU/1/22/1677/002 Conditionnement multiple : 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies EU/1/22/1677/003 1 stylo prérempli EU/1/22/1677/004 Conditionnement multiple 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 09/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. § Liste positive-cns.public.lu

	Prix public TVA incl.	Remboursement
TEZSPIRE [®]	1142,91 €	100%

Tableau 1 Tableau récapitulatif des effets indésirables		
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite ^a	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (incluant la réaction anaphylactique)	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ^b	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ^c	Fréquent

*Eosinophilic and noneosinophilic, allergic and nonallergic phenotypes; eosinophils, IgE and FeNO biomarkers. FeNO = fractional exhaled nitric oxide; IgE = immunoglobulin E.

Reference: 1. Liste positive-cns.public.lu; 2. Tezspire, Summary of Product Characteristics, latest version consulted on 01/07/2023.

NS ID LU-0296-Revision date 07/2023-LB Local code 1166



Insuffisance rénale, acrocyanose et perte de poids

Un homme de 66 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle (HTA), de BPCO post-tabagique et de colectomie partielle pour adénocarcinome, présente un infarctus myocardique antéroseptal. La coronarographie montre une maladie tritronculaire sévère et un triple pontage aorto-coronarien est réalisé. Dans les suites immédiates, le patient développe une cholestase anictérique et une insuffisance rénale (IR) aiguë régressive. Une acrocyanose des deux membres inférieurs (MI) est mentionnée. À la biologie de sortie, il existe un syndrome inflammatoire modéré et une éosinophilie sanguine.

Trois mois après cette intervention, le patient a perdu 11 kg. Il se plaint d'une aggravation de l'acrocyanose et de claudication intermittente.

À l'examen, les jambes sont marbrées, le pouls pédieux droit est aboli. La biologie révèle une IR. Le sédiment urinaire est normal. L'écho-doppler décrit une artérite diffuse des MI.

Quatre mois plus tard, il présente des micro-ulcérations périunguéales aux orteils, par ailleurs pourpres et très douloureux ainsi qu'un livedo réticulaire des MI. Il existe une hyperéosinophilie (11,5%), un syndrome inflammatoire modéré, la créatininémie est stable; les tests hépatiques et pancréatiques sont discrètement altérés.

Le diagnostic de périartérite noueuse (PAN) est évoqué. Une corticothérapie systémique n'apportera qu'une amélioration partielle et transitoire. Après exclusion d'une récurrence de la néoplasie colique, un traitement par cyclophosphamide est entrepris et le traitement antihypertenseur est renforcé.

Le patient est adressé à l'université un mois plus tard pour PAN d'évolution défavorable. Il est dans un état grabataire (asthénie, maigreur, confusion).

L'acuité visuelle est diminuée. Les ulcérations des orteils sont surinfectées. Il existe une acrocyanose sévère des jambes. La pression artérielle est mesurée à 170/100 mmHg. La biologie montre une CRP à 222 mg/dl, une

Quatre mois plus tard, il présente des micro-ulcérations périunguéales aux orteils, par ailleurs pourpres et très douloureux ainsi qu'un livedo réticulaire des MI.



SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

lymphopénie totale (0 lymphocyte/7100 leucocytes), absence d'éosinophilie. Le débit de filtration glomérulaire (GFR) est calculé à 11 ml/min/1,73 m². Les tests hépatiques sont discrètement altérés. La coagulation est normale. Le bilan immunologique révèle la présence d'anticorps antineutrophiles de type périnucléaires alors que la recherche d'anticorps antinucléaires, de cryoglobuline et de gammopathie monoclonale est négative. Les marqueurs d'hépatite B et C sont absents.

Le **sédiment urinaire** montre une hématurie microscopique et une protéinurie (1,66 g/l).

La **biopsie cutanée** décrit des thromboses des veines post-capillaires.

La **radiographie thoracique** décèle 3 lésions nodulaires dans le poumon droit évoquant une infection opportuniste.

L'Endoxan® est immédiatement arrêté et une antibiothérapie à large spectre débute. La bronchoscopie ne trouve aucune lésion endobronchique. Un lavage broncho-alvéolaire est réalisé, il confirmera une aspergillose.

En l'absence de polyneuropathie et devant l'aggravation du tableau malgré le traitement immunosuppresseur, le diagnostic de PAN est remis en question.

Devant l'histoire de coronarographie, de chirurgie cardiovasculaire (CV) et de traitement par anticoagulants correspondant au début de la maladie, le diagnostic d'embolies à cristaux de cholestérol est finalement retenu.

Alors qu'il est sous anti-infectieux, le patient décédera brutalement d'une hémorragie massive du tronc cérébral avec inondation ventriculaire.

L'autopsie décrira une athérosclérose ulcéro-calcifiée de l'aorte et de ses branches, une vascularite à cristaux de cholestérol (CC) systémique (artères rénales, spléniques, pancréatiques et hypodermiques), une aspergillose pulmonaire en dissémination hématogène (reins, thyroïde, foie, cœur, cerveau) et une hémorragie massive du tronc cérébral ayant entraîné le décès.

Une relecture des coupes de la biopsie cutanée faite à l'admission démontrera la présence de fantômes de cristaux de cholestérol. ■

INVITATION DES GUIDELINES À LA PRATIQUE

11^{ème} édition

Samedi 3 février 2024
Cercle Cité, Luxembourg-Ville

(entrée 3 rue Genistre)

Accueil à 8h30

Clinical and genetic aspects of cardiomyopathies, Dr V. Abojans

DM and CVD, Dr C. Banu

Acute coronary syndromes, Dr P. Degrell

Management of endocarditis, Dr R. Sow

Inscription

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

Merci de mentionner votre présence au lunch.

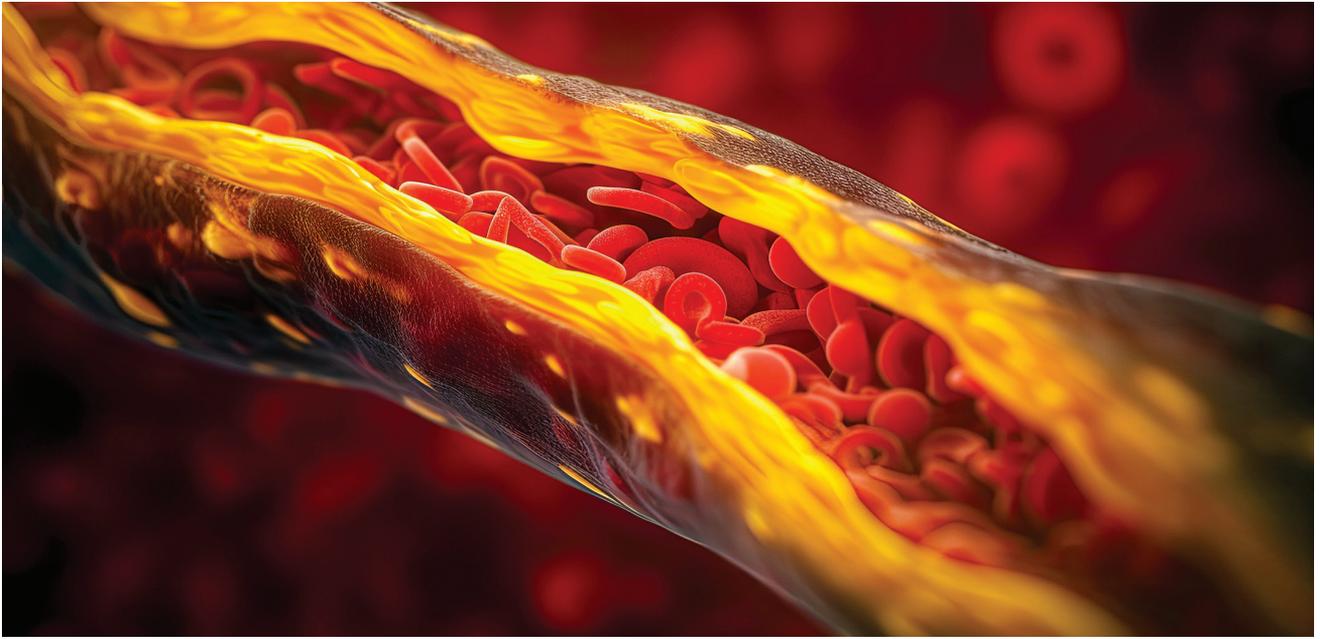
En partenariat avec
MedinLux

Avec le soutien de



En collaboration avec





Les embolies à cristaux de cholestérol

La maladie des embolies à cristaux de cholestérol (MECC) est une complication de l'ulcération des plaques athéromateuses présentes dans les grosses artères. Les débris libérés dans la circulation, essentiellement des CC, se logent dans les petites artères ou les artérioles et provoquent une ischémie et une réponse inflammatoire. Les vagues d'embolisation ultérieures ne sont pas rares et aggravent le tableau clinique.

La MECC, athéro-embolie, syndrome d'embolisation athéromateuse, syndrome de l'orteil bleu ou encore, lorsqu'elle touche le rein, maladie rénale athéro-embolique (MRA), doit être distinguée de la thromboembolie dans laquelle un thrombus formé sur la plaque athéroscléreuse s'embolise, provoquant soudainement un infarctus. La MECC est un processus plus progressif et provoque, au fil du temps, des lésions multiples dans différents organes (Tableau 1).

Physiopathologie

Une rupture de plaque peut survenir spontanément (changements hémodynamiques, inflammation ou hémorragie intraplaque) ou à la suite d'une procédure invasive. Des débris tels que

le cholestérol se répandent telle une pluie dans le lit vasculaire d'aval, provoquant une obstruction mécanique des artérioles d'un diamètre de 100 à 250 μm . L'ischémie ne suffit cependant pas à tout expliquer: cela était déjà discuté par Bletry en 1986. Les CC provoquent une réaction inflammatoire autour des artérioles, semblable à une réaction à cellules géantes contre corps étranger.

Selon des recherches récentes, ils activeraient la voie IL-1 β via NLRP3 et induiraient la sécrétion de TNF et de MIP2. L'infiltration par des leucocytes, l'activation du complément, le stress oxydatif et la libération de cytokines aggravent et perpétuent les lésions. Dans le rein, l'obstruction artérielle peut réduire la perfusion régionale et

L'infiltration par des leucocytes, l'activation du complément, le stress oxydatif et la libération de cytokines aggravent et perpétuent les lésions.

Tableau I.
Répartition topographique
des ECC dans les séries
d'autopsies

Rein	25-100%
Tube digestif	7-36%
Peau	6-28%
Rate	1,5-76%
Pancréas	14-71%
Surrénales	14-36%
Foie	4,5-29%
Membres dont pied/orteil	1,5-59% 9-64%
Muscles	9-28%
Autres	9-72%

activer le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Épidémiologie

L'incidence exacte de la maladie n'est pas connue et est très variable selon les études. Dans la population générale, les séries d'autopsies rapportent une incidence de 0,31 à 2,4%, celle-ci passant de 12 à 77% chez des personnes âgées décédées après une procédure intra-aortique (chirurgie ou aortographie). Les MECC cliniquement évidentes n'auraient cependant qu'une incidence de 0,09 à 2,9%.

Facteurs déclenchants

Moins de 5% des MECC seraient spontanées. Les procédures intra-artérielles sont responsables de la majorité des MECC: chirurgie cardiaque ou aortique, cathétérisme cardiaque, angioplastie endoluminale... La responsabilité des anticoagulants et antithrombotiques est controversée. Ils pourraient empêcher la formation ou le maintien de la couche fibrino-plaquettaire protectrice sur une plaque ulcérée ou provoquer une hémorragie intraplaque responsable de sa

rupture. Cependant, ces traitements semblent rarement conduire à une MECC sans autre événement déclencheur.

Facteurs de risque

Par définition, le facteur de risque (FR) le plus important est la présence d'athérosclérose et la gravité de celle-ci est directement associée au risque de MECC. De ce fait, tous les FR de l'athérosclérose constituent des FR de la MECC. L'augmentation de la CRP avant procédure vasculaire s'est révélée être un prédicteur indépendant de la MECC. Le sexe masculin représente 70-83% des cas. L'âge moyen est de 65 ans.

Clinique

Les signes et symptômes peuvent apparaître de façon aiguë, subaiguë ou chronique. Deux tableaux, bien qu'intriqués, semblent se distinguer.

Le premier est plus facile à évoquer bien que parfois paucisymptomatique: manifestations localisées, plutôt périphériques, touchant surtout les orteils; elles surviennent dans les suites rapprochées d'un acte endovasculaire et l'évolution est souvent favorable.

Le 2^e tableau correspond à une maladie systémique avec lésions diffuses et présentations multiples (Tableau 2), aspécifiques, pouvant toucher tous les organes. La gravité de la maladie est en relation avec des vagues successives d'embolisation et la réaction immuno-inflammatoire.

Classiquement, il y a une période prodromique qui peut être de plusieurs semaines entre l'événement déclencheur et l'apparition des symptômes.

Dans la maladie systémique, le syndrome le plus fréquent associe livedo réticulaire, orteil pourpre, IR avec HTA sévère et douleurs récentes des MI ou de l'abdomen. Les signes généraux sont constants.

La MRA peut être difficile à diagnostiquer si les manifestations extrarénales sont absentes. Ses conséquences sont

variables, le plus souvent une IR d'apparition récente et d'évolution rapide.

Une HTA sévère et résistante, à rénine élevée, est fréquente et toucherait près de la moitié des patients. Jusqu'à 60% des patients requièrent la dialyse dont 20-30% récupèrent partiellement la fonction rénale après plusieurs séances. La MRA peut aussi être observée après une greffe rénale. Si les CC viennent du receveur, la maladie survient généralement des années après la greffe (dysfonctionnement chronique du greffon). Si les vaisseaux du donneur sont la source des CC, la MECC survient généralement tôt (échec primaire de la transplantation) et aurait un pronostic plus sombre.

Les signes cutanés sont typiques et constituent souvent le signe d'appel. Ils intéressent essentiellement les MI et sont habituellement bilatéraux. Dans plus de la moitié des cas, ils sont précédés ou accompagnés de douleurs aiguës ou chroniques.

Si **les pouls distaux** sont classiquement palpés, ils étaient abolis dans la moitié des cas de la série de Falanga, ce qui n'est pas surprenant dans le contexte athéromateux.

Diagnostic

Le diagnostic peut être posé cliniquement lorsqu'une MECC est fulminante, avec signes caractéristiques survenant peu de temps après une procédure endovasculaire.

Le **diagnostic de certitude** est apporté par la biopsie réalisée en zone atteinte (peau, muscle, muqueuse gastrique ou colique, rein). La biopsie cutanée, relativement peu invasive, doit être profonde et ramener de la graisse hypodermique. Le croisement des mailles d'un livedo réticulaire est préférable à l'orteil pourpre où il existe un risque de nécrose. Sa sensibilité est de 92% lorsqu'elle est réalisée sur les pieds et les jambes.

Tableau 2. Signes et symptômes relevés dans la MECC

Signes généraux: Anorexie, amaigrissement Fièvre Fatigue Myalgies	5-73%
Au niveau rénal (MRA) HTA (apparition ou aggravation) Insuffisance rénale (apparition ou aggravation), aiguë, subaiguë ou chronique Glomérulonéphrite (glomérulosclérose segmentaire focale) Phase terminale de l'IRC Dysfonctionnement de l'allogreffe rénale Infarctus rénal Hématurie Protéinurie (d'importance variable)	50-100%
Au niveau cutané Orteil pourpre, bleu Livedo réticulaire Gangrène Ulcération Nodules érythémateux Purpura, pétéchiés Petit infarctus du lit de l'ongle Cyanose	34-75%
Au niveau digestif Douleur abdominale (importance et localisation variables) Diarrhée Saignement digestif haut ou bas Ischémie intestinale, infarctus, perforation ischémique Pancréatite nécrosante Nécrose focale des cellules hépatiques Cholécystite alithiasique	9-23%
Au niveau neurologique Céphalée Vertiges, étourdissements Encéphalopathie progressive fluctuante Confusion Pertes de mémoire AIT, AVC Infarctus cérébral et médullaire Paraparésie Mononeuropathie (1 cas)	
Au niveau oculaire Amaurose transitoire Vision floue Douleur oculaire Plaques d'Hollenhorst	
Autres Claudication intermittente Douleur au niveau du pied, d'un ou plusieurs orteils Infarctus myocardique, péricardite, insuffisance cardiaque Insuffisance surrénalienne Nécrose pénienne Myosite, rhabdomyolyse Infarctus splénique Hémorragie alvéolaire pulmonaire, épanchement pleural	

Une étude a montré que les biopsies non rénales identifient des CC dans environ 80% des cas. La biopsie rénale est réservée aux patients suspects après épuisement des autres techniques. Elle diagnostiquerait > 75% des cas, et montre différents stades de la maladie. Il ne faut pas négliger l'analyse des pièces opératoires, souvent révélatrices (orteil amputé, résection intestinale...). Les cristaux sont observables sous lumière polarisée (double réfraction) si l'échantillon est préparé à l'azote liquide. Après inclusion dans la paraffine, ils sont dissous et leurs fantômes apparaissent dans les artérioles sous forme d'aiguilles lancéolées, biconvexes, entourées de tissu intimal hyperplasique et de cellules géantes. L'aspect peut évoluer en fonction du délai entre l'embolisation et le prélèvement, l'interprétation étant plus complexe avec le temps.

Le **fond d'œil**, simple et sans risque, devrait être systématique même en l'absence de symptômes visuels, car les embolies rétinienne asymptotiques sont fréquentes. Sa spécificité est de 100%, sa sensibilité de 10 à 25%. On peut y observer les plaques ou cristaux de Hollenhorst pathognomoniques (lésions brillantes et réfractaires dans la rétine). Si ces plaques confirment la présence d'une MECC, on ne peut affirmer qu'un tableau aigu lui est lié, car elles peuvent persister plus d'un an après l'embolisation.

La biologie sanguine n'apporte aucun marqueur spécifique et peut même être strictement normale si le matériel embolisé est peu important. Elle reflète essentiellement la souffrance viscérale. Une anémie et une hyperleucocytose sont signalées dans \pm 50% des cas. Il peut exister une thrombocytopénie. L'hyperéosinophilie (6-18% des leucocytes, plus importante en cas de MRA) serait présente dans 14 à 71% des cas, généralement transitoire.

Un syndrome inflammatoire est très fréquent. On peut aussi trouver différentes anomalies immunologiques: facteur

rhumatoïde, anticorps antinucléaires ou antineutrophiles, complexes immuns circulants, cryoglobuline... L'embolie aiguë sera associée à une hypocomplémentémie transitoire; la persistance de celle-ci traduirait la récurrence de l'émission embolique. Les lipides sanguins peuvent être strictement normaux.

L'analyse d'urine peut montrer une hématurie microscopique, une éosinophilurie et une protéinurie. La protéinurie légère à modérée est fréquente, mais une protéinurie néphrotique est également rapportée dans l'HTA maligne et la glomérulosclérose segmentaire focale. L'éosinophilurie constitue un critère diagnostique important.

Diagnostic différentiel

La MECC est un grand imitateur, les diagnostics différentiels sont nombreux (Tableau 3) et comprennent les pathologies associant ischémie microvasculaire et inflammation systémique.

Prise en charge et traitement

La prise en charge de la MECC est mal codifiée et repose sur des séries de cas. Aucun traitement n'a fait l'objet d'étude randomisée et il n'existe actuellement aucun consensus.

Au stade aigu, l'objectif est de soutenir les organes lésés, souvent par un traitement symptomatique. En l'absence

Tableau 3. Diagnostic différentiel de la MECC

Thromboembolie artérielle
<u>Vascularites:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Périartérite noueuse • Lupus érythémateux disséminé • Dermatomyosite • Angéite leucocytoclasique • Vascularite rhumatoïde • Thrombo-angéite oblitérante
Dissection aortique
Purpura thrombocytopénique thrombotique
Syndrome des antiphospholipides
Infection systémique, endocardite infectieuse
Tuberculose, syphilis secondaire
Coagulation intravasculaire disséminée
Cryoglobulinémie
Myxome de l'oreillette gauche
Hémopathie: lymphome, polycythémie essentielle
Phéochromocytome
Phénomène de Raynaud
<u>Atteinte rénale:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Néphropathie aiguë sur produit de contraste après angiographie interventionnelle • Nécrose tubulaire aiguë ischémique sur hypotension ou hypovolémie après angiographie ou chirurgie CV • Glomérulonéphrite à progression rapide • Glomérulonéphrite segmentaire focale • Néphrosclérose hypertensive • Néphrite interstitielle d'origine médicamenteuse

de contre-indication absolue, les anti-coagulants sont arrêtés puisqu'ils sont suspectés d'être un facteur précipitant, bien que cela n'ait jamais été prouvé formellement. De nombreux auteurs

utilisent empiriquement les *antiagrégants* plaquettaires. Ils n'ont jamais fait leurs preuves dans la MECC, mais sont justifiés en prévention 2^e des maladies CV.

VERTEX

SCIENTIFIC INNOVATION

to create
transformative medicines.
to treat people with
serious diseases.

vrtx.com

On pourrait supposer que les *anti-inflammatoires* (AI), notamment les corticostéroïdes, sont efficaces, mais les résultats sont contradictoires. Ils ont été associés à des régressions cliniques et biologiques, mais n'apporteraient pas de bénéfice dans la plupart des cas, surtout à long terme.

Les patients sont généralement traités par *statines*; celles-ci auraient un triple avantage: stabilisation des plaques, abaissement du LDL-cholestérol et effets AI pléiotropes. Elles ont été associées à un risque plus faible d'IR terminale et à une survie cumulative améliorée à 1 an dans la MRA. Certains utilisent la colchicine qui bloquerait les voies auto-inflammatoires, notamment NLRP3 et IL-1.

La place des *IEC* et *sartans* est controversée: certains déconseillent leur usage en raison de leur effet négatif sur les artérioles afférentes rénales et GFR et préconisent plutôt une vasodilatation avec des inhibiteurs calciques pour soulager l'ischémie locale sur vasospasme, alors que d'autres les placent comme traitement de choix de l'HTA induite par la MRA. Des études ont rapporté que l'*aphérese* des LDL améliorerait les manifestations cliniques, mais cela reste anecdotique.

D'autres traitements ont été essayés avec un succès relatif dans des cas isolés ou de petites séries: *cyclophosphamide*, *dipyridamole*, *pentoxifylline*, *iloprost*... Enfin, sur base des récentes découvertes physiopathologiques, les antagonistes de l'IL-1 β pourraient trouver leur place, mais aucune étude clinique n'est disponible actuellement.

Dans de rares cas sélectionnés, l'exclusion de la plaque source par geste invasif peut être proposée. L'identification est cependant complexe: les plaques ulcérées sont souvent disséminées sur l'aorte et l'origine des CC est rarement certaine. Les endartériectomies peuvent être responsables de l'endommagement d'autres plaques ou d'une reprise d'embolisation, toujours imprévisibles. Il s'agit d'un traitement de secours chez les patients dont la vie est en danger, grevé d'une mortalité importante.

La prévention consiste à limiter, dans la mesure du possible, les procédures invasives chez les patients à risque. À cet égard, l'abord radial lors des cathétérismes pourrait être moins délétère que l'abord fémoral, mais les études sont contradictoires. On insistera sur la prise en charge maximale de la maladie athéromateuse et de ses FR.

Le pronostic de la MECC reste sombre, notamment en raison des comorbidités CV, avec une mortalité de 60 à 80% dans les formes non essentiellement dermatologiques. Une étude cite une survie de 87% à 1 an, 75% à 2 ans et 52% à 4 ans. L'atteinte des reins pourrait avoir des implications pronostiques

Tableau 4. Causes de décès dans la MECC

Multifactorielle	21-30%
Cardiaque	25-43%
Rénale	11-16%
Rupture d'anévrisme aortique	5-11%
Infection	5%
Complication système nerveux central	5-11%
Complication digestive	2%
Autres/indéterminés	12-39%

importantes. Les causes de décès sont reprises dans le Tableau 4.

Conclusion

La MECC est une maladie auto-inflammatoire systémique sous-diagnostiquée dont le traitement n'est pas codifié. La découverte récente de l'implication de la voie NLRP3/IL-1 pourrait ouvrir la porte à des traitements ciblés. Des essais randomisés sont cependant nécessaires.

Ce cas clinique a été présenté lors d'un concours médical il y a presque 30 ans. Sur le terrain, peu de choses ont finalement changé. L'accent a été mis sur les conséquences de la MRA, certaines voies inflammatoires ont été précisées, mais le clinicien reste toujours aussi démuné une fois le diagnostic posé. ■

Le pronostic de la MECC reste sombre, notamment en raison des comorbidités CV, avec une mortalité de 60 à 80% dans les formes non essentiellement dermatologiques.

Références:

1. Denis Le Seve J, Gourraud Vercel C, Connault J, Artifoni M. État des lieux de la maladie des embolies de cholestérol [Update on cholesterol crystal embolism]. Rev Med Interne. 2020 Apr;41(4): 250-257. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.002. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32088097.
2. Shah N, Nagalli S. Cholesterol Emboli. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32310551.
3. Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2019 Jul 8;15:209-220. doi: 10.2147/VHRM.S175150. PMID: 31371977; PMCID: PMC6626893.
4. Lisa Kirkland «Cholesterol Embolism Treatment and Management» - Article in emedicine.Medscape - réf 460428, updated jul 21,2023. Consulté le 28/12/2023. <https://emedicine.medscape.com/article/460428-treatment?form=fpf>
5. Bilas AM «Vasculite à cristaux de cholestérol». Nov. 1996. Concours d'admission en Médecine interne - ULiège. Non publié.



AXURA® 20 mg 1x par jour

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

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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





uesnay et la saignée



La saignée se pratique depuis l'Antiquité. Elle est citée dans le papyrus Ebers (16^e siècle av.Chr.). Une scène d'un vase grec du début du 5^e siècle av.Chr. montre sa pratique. Aux 17 et 18^e siècles elle avança au rang d'une panacée, elle devint le traitement de base de toute bonne médication - la rétention de liquides corporels étant considérée comme étant à l'origine des processus inflammatoires. Le délire saignant avait des adversaires comme ce médecin Quesnay.

L'intervention était si fréquente qu'à Paris un terrain fut réservé à la décharge du sang des saignées devant la Porte Saint-Honoré.

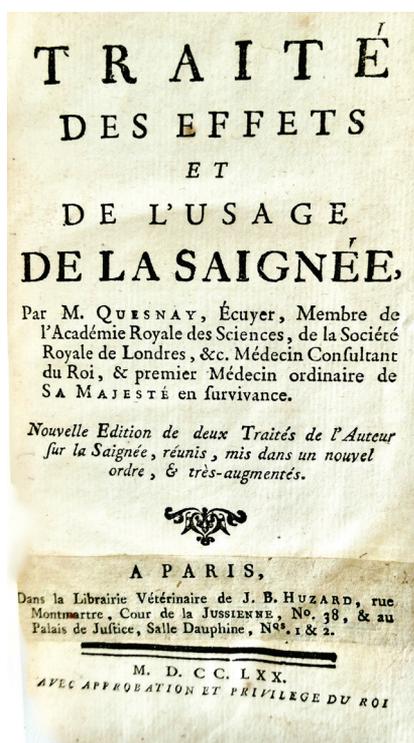
François Quesnay (1694-1774) naquit à Méré au Nord de Montfort-l'Amaury le 4 juin 1694, fils d'un petit propriétaire terrien. À onze ans, il ne savait toujours pas lire mais l'apprit alors avec son jardinier. Dès 1711, il apprit le latin et le grec avec le curé de son village. À treize ans il rêvait de devenir chirurgien mais manquait de moyens. En désespoir de cause il monta sur Paris en 1711 et commença un apprentissage comme graveur sur cuivre.

C'est là que des estampes anatomiques fabriquées par son patron relançaient son ancien rêve - à la fin de son ap-

prentissage il se fit élève de l'école de chirurgie de Saint Côme et, en 1718, devint maître dans la communauté des chirurgiens de Paris.

Il commença sa carrière à Mantes-la-Jolie en Île-de-France en 1718 et devint chirurgien royal par lettre patente en septembre 1723.

Nouvelle virevolte: en 1744, il obtint le titre de docteur en médecine, non pas à Paris, mais à Pont-à-Mousson. Une raison médicale l'avait convaincu à faire ce pas surprenant: atteint de la goutte dès l'âge de vingt ans, «une maladie qui sou-



Quesnay, Traité des effets et de l'usage de la saignée, Nouvelle édition de deux Traités de l'Auteur sur la Saignée, réunis, mis dans un nouvel ordre & très augmentés, chez J.B. Huzard, Paris 1770.

vent se portait sur ses yeux et occupait le plus ordinairement ses mains et ses doigts l'avertissant que les ouvrages manuels de la chirurgie lui échapperaient bientôt, il prit le parti de faire usage des inscriptions en médecine qu'il avait prises dans sa jeunesse, et, pendant la campagne de 1744, où il avait suivi le roi à Metz, il reçut à Pont-à-Mousson les degrés de bachelier et de docteur en médecine après avoir subi, dans les délais fixés par les règlements, les examens ordinaires et soutenu publiquement, le 9 septembre 1744» (cit. Prudent Hévin, dans: Gustav Schelle, Quand François Quesnay n'était encore qu'un médecin, Institut Coppet 2018).

Pistonné par le duc de Villeroy dont il était le chirurgien attitré depuis 1734, il était dès 1735 membre de l'Académie royale des sciences, belles-lettres et beaux-arts de Lyon; l'Académie royale des sciences de Paris désirant l'acquérir à son tour, profita de la première occasion qui se présenta, et lui décerna, le 12 mai 1751, la place d'associé libre devenue vacante par la mort de M. le marquis Charles

d'Albert du Chesne (1686-1751). Il devient membre de la *Royal Society* de Londres en 1752.

Trois fleurs de pensées

En 1749 il devint médecin de Madame de Pompadour - maîtresse de Louis XV et à partir de 1751 il était le «médecin consultant» du roi en personne. Louis XV l'anoblit en 1752 à la suite de la guérison du Dauphin de la petite vérole. À la suite de cette guérison, il reçut des mains du souverain, qui l'appelaient son «penseur», des armoiries «parlantes»: trois fleurs de pensées.

L'intervention était si fréquente qu'à Paris un terrain fut réservé à la décharge du sang des saignées devant la Porte Saint-Honoré: «C'est là que chirurgiens et barbiers de Paris étaient tenus de venir jeter le sang provenant des saignées ou autres opérations faites par eux» (Augustin Cabanès, Mœurs intimes du passé: Usages et coutumes disparus - Série VI, reprint 2015). En 1724, Quesnay s'opposa aux vues du médecin alors influent J.-Baptiste Silva (1682-1742), qui était un ardent défenseur des saignées fréquentes et répétées - les vues de Quesnay l'emportèrent peu à peu et élargirent son influence à la Cour: Quesnay démontra, que les saignées agissent par déplétion et que le sang n'était jamais attiré par les parties éloignées.

Il publia dans un premier temps *l'Observation sur les effets de la saignée* (1730), et, 6 ans plus tard, alors qu'il pouvait profiter du puissant soutien du Duc de Villeroy, il enrichit ses premières démonstrations d'une thérapeutique générale dans un livre *L'art de guérir par la saignée* (1736), afin de préciser dans quels cas la saignée doit ou peut être utilisée.

En complément de quels autres remèdes ou pratiques chirurgicales, des traités réunis une première fois en 1750 il publia ses *Deux traités sur la saignée*, un volume in 8° fort de 734 pages - réédité en 2018.

Notre livre a été vendu en 1770 «Chez la veuve D'Houry, imprimeur-libraire de Montseigneur le Duc d'Orléans, rue Saint Séverin près la rue S. Jacques» -

la même officine qui imprima le «Traité de la Gangrène» de Quesnay en 1771. Le texte fut caché à une date inconnue (années 1780/90 ?) en faveur de «Dans la Librairie Vétérinaire de J.B. Huzard, rue Montmartre, Cour de la Jussienne, N°38, & au Palais de Justice, Salle Dauphine, Nos 1&2».

Laurent d'Houry (1644-1725) avait été le fils de l'imprimeur-libraire Jean d'Houry décédé en 1678. À sa mort sa veuve Elisabeth Dubois reprit l'entreprise. À sa mort survenue en 1757 la veuve de son fils Charles-Maurice d'Houry (1688-1755) Marie-Elisabeth Laisné (1699-1783) lui succéda rue de la Vieille Bouclerie; elle déménagea rue Saint Séverin en octobre 1761 - c'est là qu'elle imprima «notre» traité.

Jean-Baptiste Huzard (1755-1838), fils d'un maréchal-ferrant, était entré à l'École vétérinaire d'Alfort très jeune - en 1769. Il fut chargé d'enseigner «l'extérieur et la connaissance de l'âge du cheval», puis la chimie et la pharmacie, la matière médicale et l'application des bandages.

La saignée restait un élément essentiel de la thérapie jusqu'au 19^e siècle, lorsque les doutes sur le sens de ce traitement drastique se sont généralisés. Ce qui n'empêcha les médecins du Président français d'y avoir recours au 20^e siècle encore: quand Raymond Poincaré (1860-1934) était victime d'une apoplexie cérébrale en 1930, le quotidien luxembourgeois d'informer ses lecteurs: «*Man brachte den Kranken zu Bett, ließ ihn zu Ader, schrieb ihm Diät von*» (*Luxemburger Wort*, 17 décembre 1930). Poincaré survécut - bien que paralysé du côté gauche, et ne trépassa que le 15 octobre 1834, quatre ans après la première attaque... et la saignée. ■

La saignée restait un élément essentiel de la thérapie jusqu'au 19^e siècle, lorsque les doutes sur le sens de ce traitement drastique se sont généralisés.

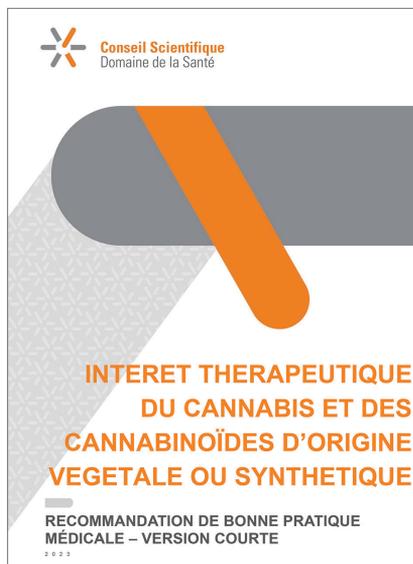
Conseil scientifique

Régulièrement, nous vous informons des dernières publications du Conseil scientifique du domaine de la Santé.

Ci-dessous la liste des publications les plus récentes disponibles:

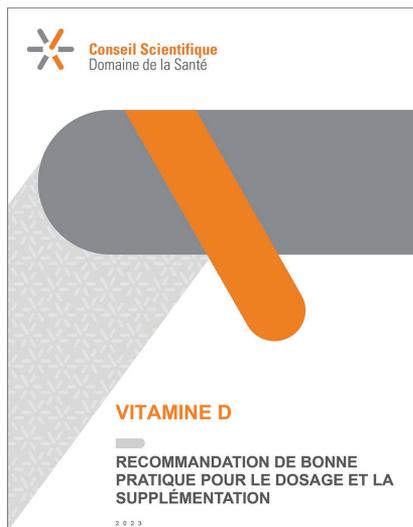
GT Cannabis

- Intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes d'origine végétale ou synthétique - version courte (2023)



GT Examens de laboratoire

- Vitamine D: Recommandation de bonne pratique pour le dosage et la supplémentation (2023)

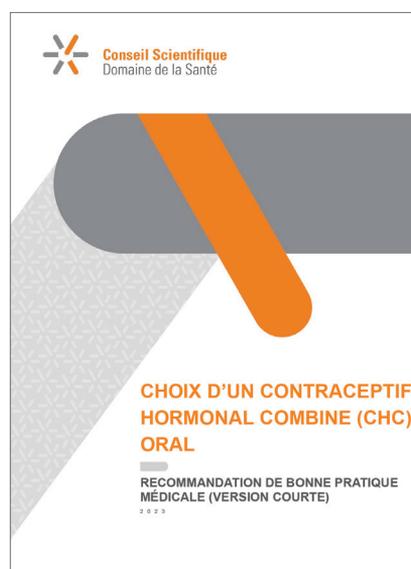


GT Santé de la femme

- Choix d'un contraceptif hormonal combiné (CHC) oral

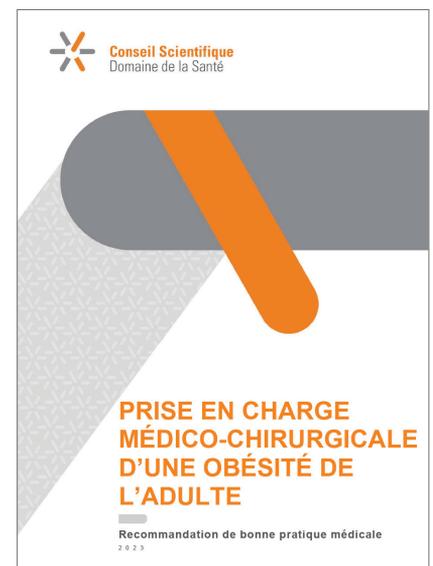


- Choix d'un contraceptif hormonal combiné (CHC) oral - version courte (2023)



GT Obésité

- Prise en charge médico-chirurgicale d'une obésité de l'adulte (2023)



Lien direct pour retrouver toutes les publications:

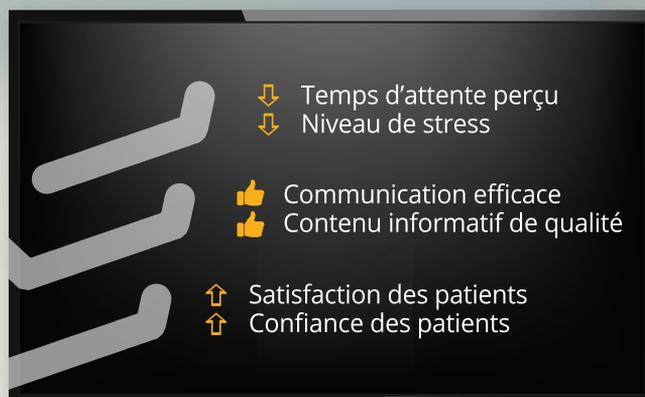
<https://conseil-scientifique.public.lu/fr/publications.html>

A noter aussi, les vidéos produites à l'intention du grand public:

- Les violences gynécologiques et obstétriques expliquées aux patients
- Gynäkologische Gewalt und Gewalt bei der Geburtshilfe: Patienteninformation
- Les céphalées non traumatiques expliquées aux patients
- Nicht traumatische Kopfschmerzen: Patienteninformation

Lien direct pour retrouver les vidéos, accessibles sur Youtube:

<https://conseil-scientifique.public.lu/fr/videos.html>



Solution d'affichage numérique inventive pour votre salle d'attente

Contenu éditorial exclusif et fiable
Personnalisé pour votre cabinet





Thalasso & Spa Barrière La Baule

Nichée sur la prestigieuse baie de La Baule, face à l'océan, la Thalasso & Spa Barrière La Baule se réinvente pour vous émerveiller davantage et s'affirme comme LA destination plaisir par excellence.

Laissez derrière vous toutes vos idées préconçues sur la thalassothérapie et redécouvrez les bienfaits de la mer et de ses oligo-éléments à travers une expérience sensorielle unique. Plongez-vous dans un espace entièrement redécoré par Chantal Peyrat, où les vagues, la mer et le sel sont omniprésents. Laissez-vous surprendre par l'univers holistique de ce lieu inattendu.

Face à l'océan

Située entre sable fin et pinèdes parfumées, La Baule se distingue comme la reine des stations balnéaires, une destination bien-être inégalée au cœur d'un décor enchanteur. Précurseur, Barrière avait établi le premier Resort ici, et aujourd'hui, le Groupe redéfinit les normes avec son centre de Thalasso New Age.

En neuf mois de travaux, la *Thalasso & Spa Barrière* réinvente la thalasso traditionnelle pour offrir une expérience sensorielle poétique et innovante. Nouveau décor, espaces inédits, soins novateurs, activités stimulantes et partenariats originaux se déploient sur 3.000 m² au cœur des vagues, du sel et de la mer. Elle incarne un concept unique où l'innovation et l'imagination ne connaissent aucune limite. Dans ses nouveaux atours, elle se positionne comme la destination du plaisir, offrant une parenthèse de bonheur inédite. Bienvenue dans l'ère moderne de la thalassothérapie.

Des savoir-faire novateurs

La *Thalasso & Spa Barrière La Baule* est un lieu dédié au bien-être et au lâcher-prise. Recherchant constamment

Située entre sable fin et pinèdes parfumées, La Baule se distingue comme la reine des stations balnéaires, une destination bien-être inégalée au cœur d'un décor enchanteur.



des solutions naturelles et efficaces, elle accueille de nouvelles marques partenaires prestigieuses, sélectionnées pour leur efficacité, singularité, innovations et respect de l'environnement.

La Clinique des Champs-Élysées, renommée en France, propose des soins avec des technologies de pointe. En cosmétique, Biologique Recherche et Algologie offrent des formules adaptées à toutes les peaux. *Ouate* se spécialise dans les soins pour enfants. On y trouve le maquillage minéral *Jane Iredale*, les produits bio de *Louie 21* chez Le Barber, et les vernis écologiques de *Manucurist* à L'Onglerie. La technologie est également présente avec les partenaires *LPG*, *Cryojet* et *VitalTech*.

Profitez de cinq espaces: *Be Thalasso*, *Be Relax*, *Be Beautiful*, *Be Fit*, *Be Healthy*.

Vous aurez à votre disposition des bassins de toutes sortes, des cabines diverses selon vos envies et vos besoins, des salles de repos, de soins. Une piscine de nage d'eau de mer chauffée et jacuzzi extérieur, un bassin d'eau de mer chauffée pour les activités aquatiques. La liste est très longue, visitez le site pour plus d'informations.

Plaisir et diététique

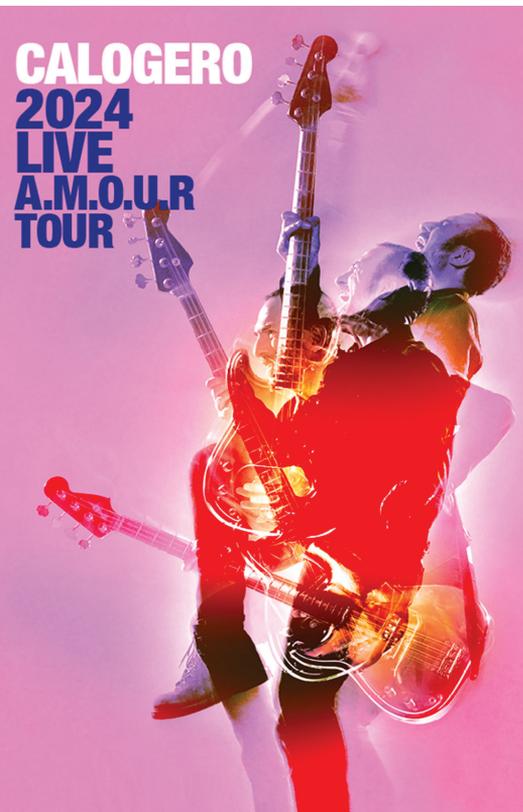
Indissociable de la thalasso, l'alimentation joue un rôle fondamental dans notre quête de mieux-être et notre épanouis-

sement. À la *Thalasso & Spa Barrière La Baule*, la diététicienne offre des consultations avant et après chaque séjour, définissant les objectifs de chacun et suivant leur évolution.

Sur place, elle guide les clients, enseignant les bonnes pratiques alimentaires pour rééquilibrer leurs repas et apprendre à se faire plaisir sans culpabilité. Des diagnostics spécialisés tels que le *G-NIOM'check*, une analyse ADN des bactéries intestinales, corrigent les anomalies du microbiote, rétablissant l'équilibre fonctionnel de l'organisme et facilitant la gestion du poids. ■

hotelsbarriere.com/fr/la-baule/la-thalasso





Concert

Calogero A.M.O.U.R Tour

Auteur-compositeur-interprète hors pair, Calogero navigue entre ballades poétiques et compositions énergiques en transcendant les genres. Ses chansons, empreintes d'authenticité reflètent les nuances de l'existence, capturant les joies et les peines avec une profondeur poétique.

Son art intemporel guide les âmes à travers des moments éphémères et précieux. Calogero demeure une figure incontournable, illuminant la scène musicale française de sa présence unique.

L'occasion de se retrouver autour de ses plus grands tubes mais aussi de découvrir de nouveaux titres.

Samedi 10 février 2024 à 20h au Galaxie d'Amnéville - Tarifs debout 35€ ou catégorie 1: 79€ - label-ln.fr



Exposition

A Model, Rayane Tabet

Architecte de formation, Rayane Tabet accorde une grande importance au lieu dans lequel s'inscrivent ses projets. Ses installations tiennent compte de la trame historique de l'architecture de l'espace d'exposition et en révèle la singularité, ainsi que ses contradictions.

Son travail fusionne mémoire historique et subjectivité. *Trilogy*, son installation, explore des moments clés de l'histoire contemporaine et du Luxembourg, en dialogue avec ses propres souvenirs.

Son installation comprend un ensemble phare de la Collection Mudam, *Sanatorium Paimio (mobiliers d'une chambre)*, conçu par l'architecte Alvar Aalto. Emblématique des recherches fonctionnalistes et de la pensée humaniste de l'architecte, ce mobilier a été conçu de sorte à contribuer au bien-être, voire au rétablissement des pensionnaires.

La verrière du pavillon est entièrement recouverte d'un film bleu évoquant une stratégie de camouflage utilisée par la population civile de Beyrouth durant la guerre des Six Jours en 1967. En rendant invisible l'intérieur du Mudam, Rayane Tabet fige le mobilier de Aalto dans un crépuscule sans fin.

Jusqu'au dimanche 12 mai 2024 - MUDAM Luxembourg - mudam.lu

Concert

Mars Red Sky and Others

MARS RED SKY, pilier du stoner français crée un style singulier inspiré de l'underground, mêlant une rythmique dense à la voix mélodique de Julien Pras, imprégnée de science-fiction. Le son quasi cinématographique du groupe se distingue dans le heavy rock, offrant une expérience sensorielle unique.

GRANDMA'S ASHES, power trio féminin de rock progressif propose depuis 5 ans un voyage musical introspectif et transcendant. Leur chant clair et mélodique se marie à une instrumentation lourde et millimétrée, séduisant rapidement un nouveau public avec des structures à la fois efficaces et alambiquées. En première partie, découvrez KITSCHICKERS, groupe luxembourgeois au son post-rock, post-apocalyptique et métallique, offrant une immersion dans leur univers galactique.

Vendredi 23 février 2024 au CHAPITO du Casino 2000. Ouverture à 19h30 et concert à 20h00 - Tarif: 25€ - casino2000.lu



DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

La référence contre la douleur et la fièvre

Une gamme complète adaptée à tous

P.P.		
DAFALGAN® FORTE 1g Comprimés effervescents Goût agrume	x40	15,58 €
DAFALGAN® FORTE 1g Comprimés pelliculés	x50	13,71 €
DAFALGAN® INSTANT FORTE 1g Granulés en sachets Goût fruits rouges	x10	4,12 €

R Remboursé à 80%

Source: site du CNS

P.P. = Prix public maximum autorisé. Prix valables au 01/11/2023



COMPRIMÉ EFFERVESCENT



20 MIN²

Soulage la douleur 2X plus vite!
Solubilité optimale⁴
Goût agrume



COMPRIMÉ SEC



45 MIN²

Développé pour une prise facile
Comprimé fin et pelliculé



GRANULÉS EN SACHET



30-60 MIN³

Nouveau goût fruits rouges
Prise sans eau
Facile à emporter

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés / DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 1000 mg de paracétamol. Excipients à effet notoire: contient 565 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol (E 420), 39 mg d'aspartame et 120 mg de benzoate de sodium (E 211). DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés contient 1000 mg de paracétamol. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets Paracétamol 1000 mg pour un sachet Excipients à effet notoire: un sachet contient 27 mg de benzoate de sodium (E 211) et traces d'alcool benzyle. **FORME PHARMACEUTIQUE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents: comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés: comprimés blancs de forme elliptique gravés DAF 1 g sur une face. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets: Granulés en sachet. Poudre blanche ou presque blanche à jaune pâle. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** DAFALGAN est indiqué chez les patients pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre. DAFALGAN INSTANT est utilisé pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre. **DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets** Ce médicament est INDICUÉ CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS pesant 50 kg ou plus (âgés de plus de 15 ans). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés **Posologie** Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. **Adultes et adolescents à partir de 50 kg:** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients. La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de problèmes de déglutition le comprimé peut être cassé en deux pour faciliter la prise. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. La dose recommandée est de 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. Recommandation posologique: Adultes et adolescents à partir de 50 kg: forme pharmaceutique: comprimés pelliculés/comprimés effervescents, dosage: 1 g, posologie: 1 comprimé 3 à 4 fois par jour; Forme pharmaceutique: comprimés/comprimés effervescents, Dosage: 500 mg, Posologie: 1 à 2 comprimés 3 à 4 fois par jour. **Insuffisance rénale:** En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle minimum entre deux prises sera modifié: Claiance de la créatinine > 50 ml/min: Intervalle 4 heures; Claiance de la créatinine 10<-<50 ml/min: Intervalle 6 heures; Claiance de la créatinine < 10 ml/min: Intervalle 8 heures. Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour. **Insuffisance hépatique:** Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose quotidienne ne peut être supérieure à 60 mg/kg/jour (ne pas dépasser 2 g/jour) dans les situations suivantes: Adulte pesant moins de 50 kg; Maladie hépatique chronique ou maladie hépatique active compensée, particulièrement ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée; Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique); Alcoolisme chronique; Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique); Déshydratation. Alcoolisme chronique: Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Ne pas dépasser 2 g de paracétamol par jour. **Population gériatrique:** Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés. **Mode d'administration** Comprimés effervescents: Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. Comprimés: Prendre les comprimés avec une verre d'eau sans les croquer. En cas de problèmes de déglutition les comprimés pelliculés DAFALGAN FORTE 1 g peuvent être cassés en deux pour faciliter la prise. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets **Posologie** La plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. **DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets** Poids (âge approximatif): ≥ 50 kg (> 15 ans), Dose maximale par administration: 1000 mg de Paracétamol (1 sachet), Intervalle d'administration: 4 heures minimum, Dose journalière maximale: 3 sachets (soit 3000 mg de Paracétamol). La posologie usuelle quotidienne est de 3000 mg de paracétamol par jour, soit 3 sachets. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4000 mg par jour, soit 4 sachets par jour. **Attention: Cette présentation contient 1000 mg (1g) de paracétamol par sachet: ne pas prendre 2 sachets à la fois. Prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription.** **Populations spéciales:** La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée sans dépasser les doses maximales recommandées (60 mg/kg/jour, soit 3000 mg/jour) dans les situations suivantes: adultes de moins de 50 kg, malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), déshydratation. **Patients plus âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées. Cependant, il faut tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique est plus fréquente chez les patients de plus de 65 ans. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises comme suit: Claiance de la créatinine ≥ 50 ml/min: Intervalle d'administration 4 heures minimum; Claiance de la créatinine 10-50 ml/min: Intervalle d'administration 6 heures; Claiance de la créatinine < 10 ml/min: Intervalle d'administration 8 heures. La dose maximale journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 3000 mg/jour. **Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique** La dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour dans les situations suivantes: Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée), Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique), Alcoolisme chronique. La consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux doses doit être d'au moins 8 heures. **Mode d'administration** Voie orale uniquement. Les granulés doivent être pris directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau. Ne pas mâcher les granulés. **CONTRE-INDICATIONS** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients; DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare); DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient de l'aspartame (E 951), qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients; Insuffisance hépatocellulaire sévère. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence: Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100), rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000), très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Classes de système d'organe **Affections hématoLOGIQUES et du système LYMPHATIQUE** Très rare: Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose; Fréquence indéterminée: Anémie. **Affections du système IMMUNITAIRE** Rare: Hypersensibilité; Fréquence indéterminée: Choc anaphylactique. **Affections du système NERVEUX** Rare: Mal de tête. **Affections vasculaires** Fréquence indéterminée: Hypotension. **Affections gastro-intestinales** Rare: Douleur abdominale diarrhéique, nausées, vomissements, constipation. **Affections hépatobiliaires** Rare: Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère; Très rare: Hépatotoxicité; Fréquence indéterminée: Hépatite, enzyme hépatique augmentée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare: Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-oedème, urticaire, érythème; Très rare: De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson. **Affections du rein et des voies urinaires** Très rare: Pyurie stérile (urine trouble); Fréquence indéterminée: Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Rare: Étourdissements, malaise. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Rare: Surdosage et intoxication. **Investigations** Fréquence indéterminée: INR augmenté, INR diminué. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets Classe de système-organe **Affections hématoLOGIQUES et du système LYMPHATIQUE** Très rare: Thrombocytopénie, Leucopénie, Neutropénie. **Affections du système IMMUNITAIRE** Rare: Hypersensibilité; Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique (dont hypertension), Choc anaphylactique, Angioedème (oedème de Quincke). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très rare: Acidose métabolique à trou anionique élevé, lorsque la flucloxacilline est associée au paracétamol. **Affections gastro-intestinales** Rare: Douleur abdominale, Diarrhée. **Affections hépatobiliaires** Fréquence indéterminée: Augmentation des enzymes hépatiques. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare: Rash, Purpura, Urticaire, Erythème; Très rare: Réactions cutanées graves. ¹La survenue de cas effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. ²La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. ³Expérience après commercialisation: généralement en présence de facteurs de risque. **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 **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA, 3 rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison, France. Représentant local: UPSA Belgium SA/ NV, Boulevard Louis Schmidlaan 87, 1040 Etterbeek, Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents: 2004088358. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés: 2004090031. DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets: 2022030068. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés: 06/2022 DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets: 11/2022 **MODE DE DÉLIVRANCE** Délivrance libre. UPSA

Matériel uniquement destiné aux HCPs.

BE23H163-1025 Déc 2023

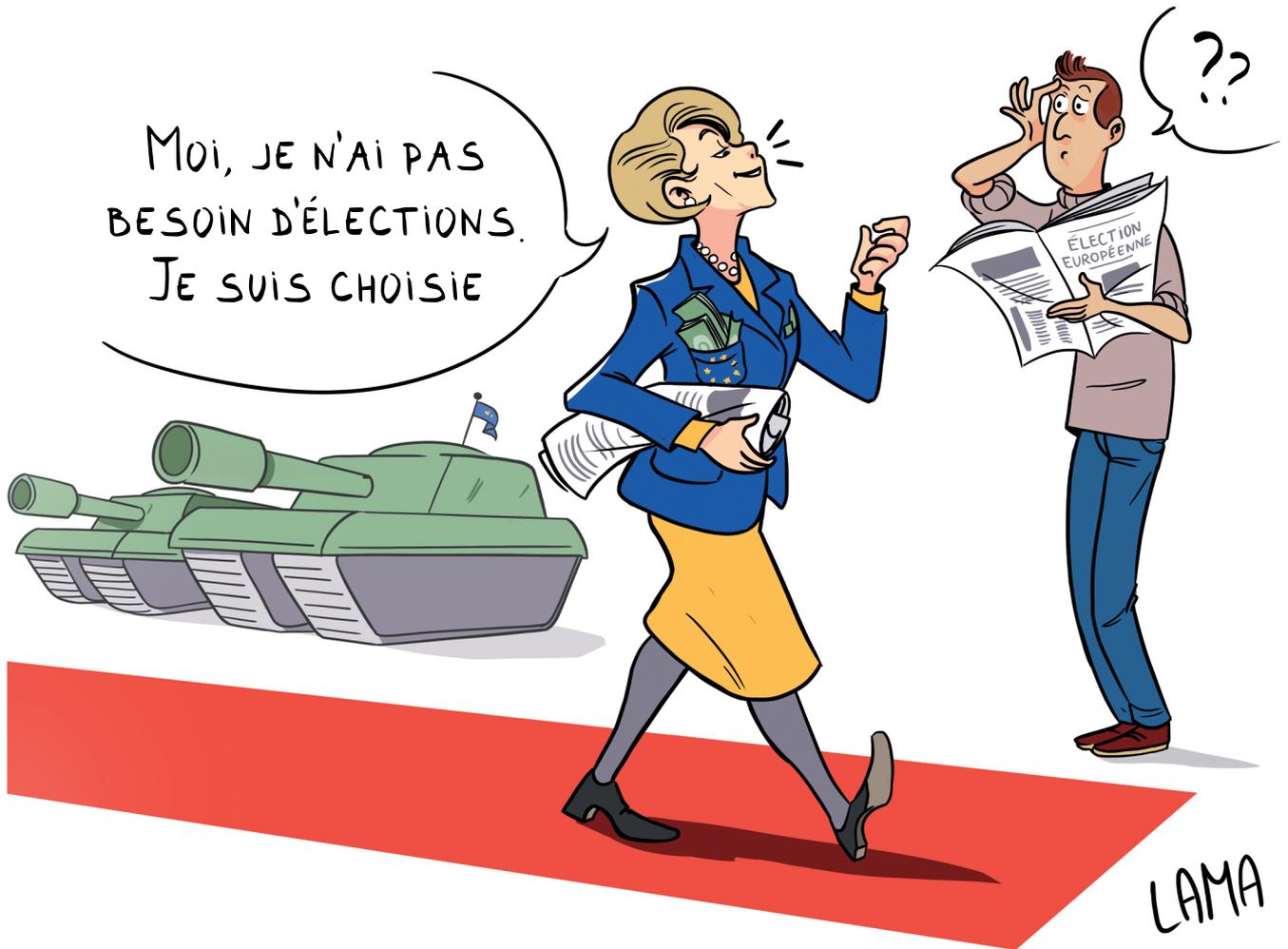
1. Qu'un comprimé à avaler de la gamme. 2. Délai moyen de perception de l'effet. 3. Pic plasmatique maximal. ⁴Se référer au RCP du produit concerné.

4. Dossier d'AMM du produit DAFALGAN® FORTE 1g comprimé effervescent.



UPSA votre partenaire de confiance

2024... RETOUR AUX URNES !



LAMA



Rédaction
redaction@semper.lu

Régie commerciale
sales@semper.lu

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.



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



DSB Communication s.a.
25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743
Editeur responsable: Dr Eric Mertens

www.dsb.lu

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Kerendia 20 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 notoire : 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 notoire : 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 « FI » 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 « FI » sur l'autre. INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Kerendia est indiqué, 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 modalités d'administration : 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. L'instauration du traitement par finirénone peut être poursuivie et s'ajustée en fonction de la mesure de la fonction rénale et du 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 m²) : Dose initiale (une fois par jour) ≥ 60 : 20mg ; ≥ 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 s'ajusté en fonction de la mesure de la fonction rénale et du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être 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. Patients atteints de maladie rénale chronique dont le DFGe est < 25 mL/min/1,73 m² ne doit pas être instauré compte tenu des données de sécurité. Poursuite du traitement DFGe est ≥ 15 mL/min/1,73 m², le peut être poursuivi avec des doses de 10 mg ou 20 mg de finirénone. Le après l'instauration du traitement initial peut être augmentée afin recommandée de 20 mg (voir le traitement » dans la rubrique « Compte tenu des données par finirénone doit être arrêté vers une insuffisance rénale m²). Insuffisance hépatique : Patients hépatique sévère : Le traitement instauré. Aucune donnée n'est une insuffisance hépatique dose initiale n'est nécessaire. Une potassium sérique, qui sera caractéristiques du patient, doit présentant une insuffisance ajustement de la dose initiale concomitants : Chez les patients manière concomitante avec des ou CYP3A4, des suppléments de ou l'association triméthoprime/surveillance plus étroite du adaptée en fonction des être envisagée. Les décisions finirénone doivent être prises dans le tableau 2. L'arrêt de la interruption temporaire de l'arrêt nécessaire si le patient doit l'association triméthoprime/ : Aucun ajustement de dose en nécessaire. Population pédiatrique : finirénone chez les enfants et les ans n'ont pas encore été établies. Mode d'administration : Voie orale avec un verre d'eau, avec ou sans doivent pas être pris avec du pamplemousse. Écrasement des incapables d'avaler les comprimés Kerendia peuvent être écrasés et aliments mous, tels que de la immédiatement avant la prise par Hypersensibilité à la substance Traitement concomitant par des CYP3A4 p. ex., l'itraconazole, le le neftrinariv, le cobicistat, la la néfazodone, Maladie d'Addison. du profil de sécurité : L'effet rapporté pendant le traitement l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir le Description de certains effets Tableau des effets indésirables ; les patients atteints de maladie diabète de type 2 (DT2) à été de phase III FIDELIO-DKD de FIGARO-DKD. Dans l'étude reçu la finirénone (10 ou 20 mg durée de traitement moyenne de FIGARO-DKD, 3.683 patients ont une fois par jour) pendant une 2,9 ans. Les effets indésirables tableau 3. Ils sont classés selon d'organes de la base de données Les effets indésirables sont fréquents par ordre de gravité sont définies comme suit : Très 1/100, < 1/10, peu fréquent ($\geq 1/1$ 1/1 000), très rare (< 1/10 000), être estimée sur la base des : Effets indésirables Troubles du Très fréquent : Hyperkaliémie ; Hyperuricémie ; Affections Hypotension - Affections de la Fréquent : Prurit - Investigations glomérulaire diminué - Peu Description de certains effets indésirables graves des études événements d'hyperkaliémie ont patients traités par finirénone ayant reçu le placebo. Une taux de potassium sérique moyen, observée au cours du premier groupe finirénone comparé au stable par la suite. Chez les la majorité des événements d'intensité légère à modérée et se Les événements graves plus fréquemment dans le groupe placebo (0,2%). Des sérique $> 5,5$ mmol/L et $> 6,0$ 16,8% et 3,3% des patients traités 1,2% des patients ayant reçu le l'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt 1,7% des patients traités par patients du groupe placebo. Les hyperkaliémie dans le groupe 0,2% dans le groupe placebo, précises, voir les rubriques 4.2 et poolées des études FIDELIO-DKD d'hypotension ont été rapportés par finirénone contre 3,0% des Chez 3 patients (< 0,1%), le arrêté définitivement en raison de



Un seul geste peut changer le résultat



MRC = Maladie Rénale Chronique DT2 = Diabète de type 2



Pour en savoir plus, prendre rendez-vous!



Florence Toussaint
Medical science liason



Manon Thise
Customer engagement specialist



PP-KER-BE-0248-1 Date of approval: 14/12/2023

PP-KER-BE-0248-1 Date of approval: 14/12/2023. Les 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