

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper

LUXEMBOURG

CONGRESS

- 11th EUROPEAN AIDS CONFERENCE
- ESMO

PROFESSION

WEB: être ou ne paraître?

Le droit de la non-discrimination au soutien des personnes handicapées

Meeting

Convergence d'intérêts métaboliques, cardiologiques et néphrologiques

REGULATORY
Visite guidée du RCP

4^e partie

& Réponses
à notre Quiz

FOCUS



Dr Caroline Dahlqvist
Pneumopathies interstitielles

GÉNÉTIQUE

Pour mieux comprendre la maladie hémorroïdaire

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Accoucheurs au Grand-Duché

CAS CLINIQUE

Altération de l'état général, parésie puis abdomen aigu

XELJANZ
[tofacitinib citrate]

DANS LA LUTTE CONTRE UN LDL-C ÉLEVÉ, AJOUTEZ POUR RÉDUIRE



Malgré le traitement par les thérapies hypolipémiantes disponibles, jusqu'à **80 % des patients** n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019¹⁻³

NILEMDO® et NUSTENDI® sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin :^{*4,5}

- NILEMDO® apporte aux patients **une réduction supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**^{**6-9}
- NUSTENDI® apporte aux patients **une réduction supplémentaire du LDL-C de 38 %**⁺¹⁰

De plus, NILEMDO® et NUSTENDI® sont généralement bien tolérés dans les études cliniques^{4,5}

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez NILEMDO® ou NUSTENDI®. Oral, une fois par jour.

NILEMDO® (acide bempédoïque) **NUSTENDI®** (acide bempédoïque et ézétimibe)

Add on to take back control



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

*L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO®/NUSTENDI® est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg [ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels].^{4,5}

**vs placebo en plus des statines maximale tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.¹⁰ Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.^{7,9}

[†]vs placebo en plus des statines maximale tolérées.¹⁰

Références :

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020 ; 41(1) : 111-188. 2. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018 ; 107 : 380-388. 3. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019 ; 26(8) : 824-835. 4. NILEMDO®. Summary of Product Characteristics. 5. NUSTENDI®. Summary of Product Characteristics. 6. Goldberg AC et al. JAMA. 2019 ; 322(18) : 1780-1788. 7. Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019 ; 8 : e011662. 8. Ray KK et al. N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1022-1032. 9. Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018 ; 277 : 195-203. 10. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardio. 2020 ; 27(6) : 593-603.

EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité

De plus amples informations sont disponibles auprès de Daiichi Sankyo Grand-Duché de Luxembourg, 12 Rue du Château d'eau, L-3364 Leudelange ; Tél. : +352 621191483

▼ Le 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. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés**. **Composition**: Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique**: Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication**: **Polyarthrite rhumatoïde**: Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Rectocolite hémorragique**: Jyseleca est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. **Posologie et mode d'administration**: Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la rectocolite hémorragique. **Posologie**: **Polyarthrite rhumatoïde**: La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes est de 200 mg une fois par jour. **Rectocolite hémorragique**: La dose recommandée de filgotinib en traitement d'induction et en traitement d'entretien est de 200 mg une fois par jour. Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ne montrant pas un bénéfice thérapeutique adéquat au cours des 10 premières semaines de traitement, un traitement d'induction de 12 semaines supplémentaires par filgotinib 200 mg une fois par jour peut soulager davantage les symptômes (voir rubrique 5.1 du RCP). Pour les patients n'ayant pas montré de bénéfice thérapeutique après 22 semaines de traitement, le traitement par filgotinib doit être interrompu. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement**: Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance. **Paramètre biologique**: Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN). **Action**: Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance**: Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique**: Nombre absolu des lymphocytes (NAL). **Action**: Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance**: Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique**: Hémoglobine (Hb). **Action**: Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance**: Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique**: Paramètres lipidiques. **Action**: Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Recommandation de surveillance**: 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Populations particulières**: **Personnes âgées**: **Polyarthrite rhumatoïde**: Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Rectocolite hémorragique**: Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients atteints de rectocolite hémorragique jusqu'à l'âge de 75 ans. Le filgotinib n'est pas recommandé chez les patients âgés de 75 ans et plus car on ne dispose d'aucune donnée dans cette population. **Insuffisance rénale**: Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min). Une dose de 100 mg de filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique**: Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (grades A ou B de Child-Pugh). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale. Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications**: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables**: **Résumé du profil de tolérance Polyarthrite rhumatoïde**: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les effets indésirables des voies respiratoires supérieures (3,3%), l'infection des voies urinaires (1,7%) et les sensations vertigineuses (1,2%). **Rectocolite hémorragique**: De manière générale, le profil de tolérance global observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique traités par filgotinib était cohérent avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. **Tableau récapitulatif des effets indésirables**: Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100). **Tableau 2 : Effets indésirables**. **Infections et infestations**: Fréquence: Fréquent. **Effet indésirable**: Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures. * Fréquence: Peu fréquent. **Effet indésirable**: Zona, pneumonie. • **Affections hémato-logiques et du système lymphatique**: Fréquence: Peu fréquent. **Effet indésirable**: Neutropénie. • **Troubles du métabolisme et de la nutrition**: Fréquence: Peu fréquent. **Effet indésirable**: Hypercholestérolémie. • **Affections du système nerveux**: Fréquence: Fréquent. **Effet indésirable**: Sensations vertigineuses. • **Affections gastro-intestinales**: Fréquence: Fréquent. **Effet indésirable**: Nausées. • **Investigations**: Peu fréquent. **Effet indésirable**: Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang. * Fréquence

basée sur la période pré-cours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu filgotinib 200 mg. Les fréquences rapportées dans l'étude SELECTION chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu filgotinib 200 mg étaient généralement cohérentes avec celles rapportées dans le cadre des études sur la polyarthrite rhumatoïde. **Modification des paramètres biologiques**: **Créatinine**: Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. **Lipides**: Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables**: **Infections Polyarthrite rhumatoïde**: Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1% dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3% dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2% et de 23,1% dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5% dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0% dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6% dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4% et de 1,0% dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0% dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7% par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était: infection des voies respiratoires supérieures (3,3% versus 1,8%), infection des voies urinaires (1,7% versus 0,9%), pneumonie (0,6% versus 0,4%) et zona (0,1% versus 0,3%). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves. **Rectocolite hémorragique**: Les types d'infections graves rapportés dans les études cliniques sur la rectocolite hémorragique étaient généralement similaires à ceux rapportés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde dans les groupes ayant reçu le filgotinib en monothérapie. Dans les deux études d'induction contrôlées contre placebo, la fréquence des infections graves était de 0,6% dans le groupe filgotinib 200 mg, 1,1% dans le groupe filgotinib 100 mg et 1,1% dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée contre placebo, la fréquence des infections graves dans le groupe filgotinib 200 mg était de 1%, contre 0% dans le groupe placebo correspondant. Dans le groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves était de 1,7%, contre 2,2% dans le groupe placebo correspondant. **Infections opportunistes (hors TB)**: Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0%, de 0,2% et de 0% dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III sur la polyarthrite rhumatoïde (2 267 patients) était de 0,1% par 100 PAE. **Nausées**: Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. **Créatine phosphokinase**: Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était respectivement de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5%, 0,3% et 0,3% des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme Polyarthrite rhumatoïde**: Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **Rectocolite hémorragique**: Dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION ITE), menée auprès des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION. **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: <http://www.notifierunefetindesirable.be>, e-mail: adr@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 D977, Irlande. **Représentant local**: Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché**: EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance**: Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte**: 11/2021. **Références**: 1. RCP Jyseleca®. 2. EPAR Jyseleca® Novembre 2021. **Abréviations**: JAK: Janus Kinase; RCH: Rectocolite Hémorragique. LU-UC-JY-202111-00001

APPROBATION EMA MAINTENANT REMBOURSÉ

Traitement de RCH en toute simplicité







**Inhibiteur
préférentiel de JAK¹**



**Efficacité rapide et
maintenue^{1,2}**



**1x/jour
Voie orale¹**



**Profil de tolérance
démontré^{#1}**

Jyseleca est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique.¹



respectivement de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5%, 0,3% et 0,3% des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme Polyarthrite rhumatoïde**: Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **Rectocolite hémorragique**: Dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION ITE), menée auprès des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION. **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: <http://www.notifierunefetindesirable.be>, e-mail: adr@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 D977, Irlande. **Représentant local**: Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché**: EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance**: Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte**: 11/2021. **Références**: 1. RCP Jyseleca®. 2. EPAR Jyseleca® Novembre 2021. **Abréviations**: JAK: Janus Kinase; RCH: Rectocolite Hémorragique. LU-UC-JY-202111-00001

Pour que le détestable cède le pas à l'enthousiasme



Lorsque vous lirez ces lignes, j'aurai comme la plupart d'entre vous fait ma 3^e dose de vaccin contre la COVID-19. Ce préambule est posé pour que les choses soient claires, car d'aucuns tendent à confondre la désapprobation de l'une ou l'autre stratégie sanitaire avec une posture anti-vaccinale ou complotiste.

Il reste que les motifs de désapprobation ont été nombreux depuis le début de la pandémie, entre les délires réglementaires d'interdiction de marcher sur la plage et l'obligation de port du masque en pleine forêt, ou encore les ségrégations diverses qui ont vu le jour dès l'adoption d'un confinement dont l'efficacité n'a d'ailleurs jamais été formellement démontrée. Ainsi, même si je m'en accomode, j'ai d'emblée rejeté le principe du pass sanitaire, et les faits m'ont donné raison, qui ont confirmé l'intérêt au mieux tout relatif de cet outil.

C'est toutefois davantage que de la désapprobation, mais du dégoût, que m'a inspiré une idée récente. Celle exprimée par les autorités d'un Etat envisageant de contraindre à l'enfermement à domicile une catégorie de sa population du seul fait de son statut vaccinal. On aurait pu penser pourtant que l'Autriche devait, plus que tout autre pays, percevoir la détestable symbolique renvoyant à une idéologie dont le germe naquit à Braunau sur Inn au printemps 1889. L'idée fit long feu et nous savons qu'elle fut remplacée par une obligation vaccinale généralisée. La mesure est critiquable, certes, mais elle a le mérite de davantage de franchise que toutes les mesures discriminatoires. Mais je me répète.

Ce que j'ai trouvé plus détestable encore, c'est que des dirigeants de plusieurs pays applaudissent à l'idée de la privation de liberté coercitive et de la politique du bouc émissaire que voulait adopter le pays de naissance de son plus tristement célèbre adepte. Décidément, dans l'Europe de 2021, les émules de Daladier sont plus nombreux que les descendants de Churchill. Soit, le débat est temporairement clos et nous nous dirigeons lentement vers une obligation vaccinale généralisée, à tout le moins dans les pays qui pourront se le permettre.

...

...

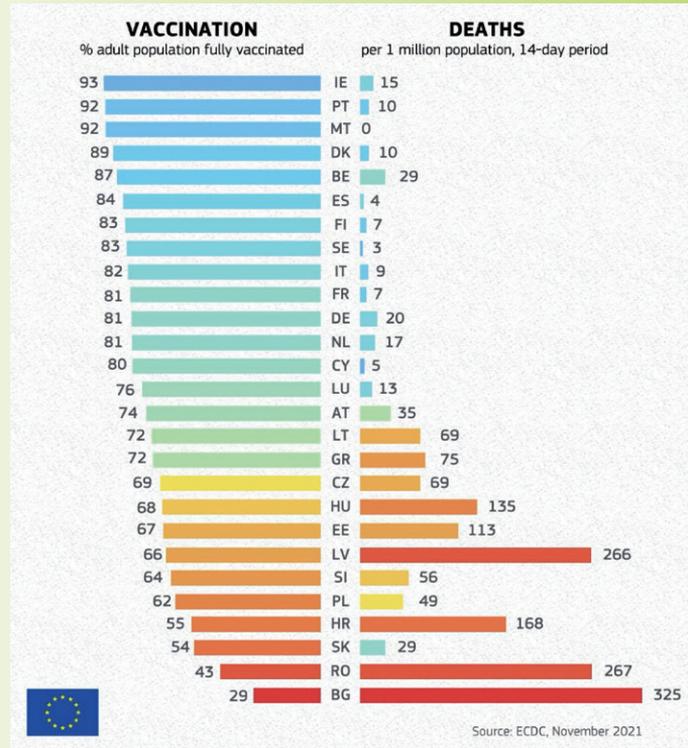
A cet égard, le graphique ci-contre, émanant des ECDC, dont j'ai pris connaissance grâce au partage qu'en a fait sur les réseaux sociaux notre Directeur de la Santé Jean-Claude Schmit, doit nous inciter à un peu d'optimisme. Puisse-t-il vous aider à convaincre les réticents, surtout dans les groupes le plus à risque.

Il est important de continuer à mener ce travail d'éducation et d'information. Car ne nous leurrions pas: au même titre que la grippe espagnole ou que tout autre nouveau virus, le SARS-CoV2 est pour un bon moment parmi nous. Son éradication est illusoire, d'une part en raison de l'impossibilité à vacciner huit milliards d'humains, et d'autre part du fait des réservoirs animaux connus.

Il nous faut donc vivre «avec» le virus. Ce que nous pouvons faire plus ou moins librement au Luxembourg. Je suis impressionné - et heureux - de constater combien nos récentes rencontres entre confrères, lors de réunions scientifiques, sont vécues comme une forme de libération. Et j'ai grandement apprécié aussi quelques événements moins sérieux, heureusement. Ce sera aussi le cas, je nous le souhaite à tous, de nos prochaines rencontres festives, en famille ou entre amis.

Excellentes fêtes de fin d'année et...
...*carpe diem* en attendant 2022.

Dr Eric Mertens



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



BIPRESSIL®
bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM®
perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL®
perindopril arginine

COVERAM®
perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS
perindopril arginine / indapamide



PROS, LA FLEXIBILITÉ EST VOTRE QUOTIDIEN ? NOUS AUSSI

Nos conseillers se déplacent
chez vous pour vous proposer
un service au meilleur prix !

RDV SUR [TANGO.LU](https://www.tango.lu)
OU AU 27 777 377



Centrale téléphonique
à 9,90€/mois htva



Abonnements mobiles
pour l'international



Tango Fibre Bizz

tango))

([tango.lu](https://www.tango.lu))

Sommaire

12

MEETING

Dapagliflozine: convergence d'intérêts métaboliques, cardiologiques et néphrologiques

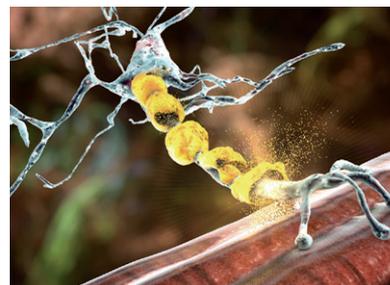
16



FOCUS

Dr Caroline Dahlqvist
Pneumopathies interstitielles

21



CAS CLINIQUE

Altération de l'état général, parésie puis abdomen aigu

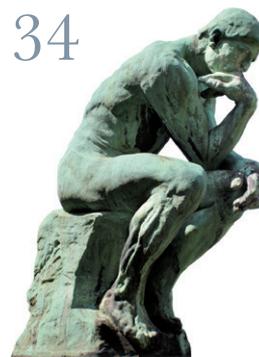
28



REGULATORY

Visite guidée du RCP **4^e partie & réponses au quiz**
Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé des Caractéristiques du Produit: gros plan sur la section 4 du RCP, consacrée aux propriétés pharmacologiques

34



GÉNÉTIQUE

Près d'un million d'analyses génomiques pour mieux comprendre la maladie hémorroïdaire

39



RECHERCHE

Faire progresser le diagnostic et le suivi du cancer et du diabète grâce à l'identification de «biomarqueurs vocaux»

44



CONGRESS ESMO

- Cancers et COVID-19: la vaccination sans risque pour le patient cancéreux...
- Cancer du rein opéré traité en adjuvant: qu'apporte un anti-PD1 sur la qualité de vie ?
- Cancer du col avancé/métastatique sous immunothérapie: un nouveau standard de traitement ?

50



CONGRESS 11TH EUROPEAN AIDS CONFERENCE

- Acceptation par le patient du traitement injectable à action prolongée à base de cabotégravir et de rilpivirine
- Vieillesse et VIH: impact d'un trouble neurocognitif associé au VIH
- Sans la PrEP, un tiers des nouveaux cas de VIH surviennent chez des MSM à faible risque

54



DROIT & MÉDECINE

Le droit de la non-discrimination au soutien des personnes handicapées

58



HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Accoucheurs au Grand-Duché

68



PROFESSION

Web: être ou ne paraître?

75



SORTIES

Freigeister, Zaz, Summer of '69

76



ÉVASION

Italie: escapade gastronomique à Bergame

78



ÉVASION

Villa René Lalique
Un Relais Château hors du commun

80

NOUS VOULIONS VOUS LE DIRE...

82

CARTOON



Retrouvez sur www.mediquality.lu
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

Dapagliflozine: convergence d'intérêts métaboliques, cardiologiques et néphrologiques

Le 28 septembre se tenait à Bertrange, à l'initiative d'AstraZeneca, une réunion sur le thème «La dapagliflozine, un produit complet: l'avis de spécialistes». Un titre bien choisi pour une soirée animée par les Dr Roger Wirion, endocrinologue, Dr Steve Huijnen, cardiologue (Hôpitaux Robert Shuman) et Dr Thomas Vanhove, néphrologue (CHL).

A tout seigneur tout honneur, c'est au Dr Roger Wirion que revenait de rappeler, à la lueur de sa grande expérience du traitement du diabète, la place acquise par la dapagliflozine dans une spécialité qui est passée au cours des dernières décennies d'une approche glucocentrique à une approche multifactorielle, intégrant des effets bénéfiques sur les complications cardiovasculaires, puis cardio-rénales, du diabète.

Comme l'a rappelé le Dr Wirion, l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique sont les complications cardio-rénales les plus fréquentes chez les patients atteints de diabète de type 2¹.

Ceci doit orienter le choix des antidiabétiques, et en 2020, selon les lignes directrices du consensus d'experts de l'ACC, la préférence ou la priorité doit aller d'abord à un SGLT2i pour la prévention de l'insuffisance cardiaque, de la progression des maladies rénales et la prévention des MACE (*major adverse cardiovascular events*) tandis que l'on pensera à une GLP1-RA si l'on vise essentiellement une perte de poids et la prévention des MACE².

Ces deux nouvelles classes d'antidiabétiques offrent en effet des bénéfices cliniques supplémentaires par rapport aux classes plus anciennes, spécialement un effet bénéfique sur le poids et la tension artérielle, avec une influence favorable sur le risque cardio-rénal plus marquée pour les SGLT2i. Après

la metformine, c'est donc les SGLT2i qui émergent. Leurs atouts préventifs se situent sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'une part, et leur impact favorable sur la réduction de l'eGFR, l'insuffisance rénale terminale ou la mortalité rénale.

Pour la pratique quotidienne

Etape 1

Recommandations hygiéno-diététiques

Etape 2

Metformine

Débuter à 800 à 850 mg/j

Maximum 3 g par jour en 2-3 doses

eGFR 45-60 ml/min: max 2 g/j

eGFR < 45 ml/min: max 1 g/j

Ensuite: éviter l'inertie clinique !

Etape 3

Si l'HbA1c reste supérieure à 7%, intensifier sans attendre en optant pour un traitement qui offre de multiples bénéfices à long terme pour tous les patients atteints de diabète de type 2.

Une nouvelle étape dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

C'est ensuite au Dr Steve Huijnen qu'est revenu de présenter les résultats de l'étude DAPA-HF, qui ont valu à la dapagliflozine sa place dans l'insuffisance cardiaque. DAPA-HF a évalué la sécurité et l'efficacité de la dapagliflozine chez des patients insuffisants

cardiaques (NYHA classe II-IV), avec ou sans diabète de type 2^{3,4}.

Les résultats ont montré, dès le 28^e jour, une différence significative entre les patients sous placebo et les patients sous dapagliflozine, se poursuivant sur le long terme, avec à 24 mois une diminution de 26% du risque relatif de mortalité cardiovasculaire ou de dégradation de l'insuffisance cardiaque⁵. En termes de sécurité, les résultats de l'étude DAPA-HF concordent avec le profil de sécurité bien établi de la dapagliflozine. Enfin, l'effet bénéfique de la dapagliflozine s'observait indépendamment du statut diabétique et de l'HbA1c.

Suite aux résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED, les nouvelles recommandations de l'ESC préconisent l'utilisation des gliflozines en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite pour diminuer le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité avec un niveau de preuve I,A, indépendamment du statut diabétique.

Autant d'atouts qui font conclure au Dr Huijnen que cette nouvelle classe thérapeutique devrait être introduite chez tous les patients en insuffisance cardiaque de type HRREF.

Bénéfices des SGLT2i

- Amélioration de la précharge/postcharge, par réduction du liquide interstitiel, du volume plasmatique et des résistances vasculaires, et par amélioration de la fonction endothéliale.
- Amélioration du métabolisme myocardique.
- Remodeling cardiaque, par diminution de l'inflammation et de la fibrose et réduction du stress de paroi.

Les SGLT2i dans les indications rénales

Enfin, le Dr Thomas Vanhove a brossé, après un rappel sur la physiologie tubuloglomérulaire, un survol des relations entre SGLT2i et paramètres rénaux, bien connues depuis les études CANVAS, DECLARE et CREDENCE, qui ont porté ensemble sur plusieurs dizaines de milliers de patients.

L'étude phare est l'étude DAPA-CKD, qui a porté sur 4.304 patients, diabétiques ou non, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) de 25 à 75 ml/min/1,73 m² déjà sous IEC ou sartans.

Les critères principaux étaient une réduction du DFG $\geq 50\%$, l'insuffisance rénale terminale (dialyse/transplantation) et le décès de cause rénale ou cardiovasculaire.

Les résultats, 32 mois après la randomisation, ont montré une réduction de 39% du critère composite principal, de 44% du critère composite rénal, de 29% du cri-

tère composite de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 31% du décès pour toute cause (voir figure).

L'évolution du DFG est caractéristique, avec une baisse du DFG de 5 ml/min en moyenne au début, suivie d'une stabilisation.

Mais surtout une diminution du risque d'insuffisance rénale aiguë. On n'observe pas de troubles électrolytiques, et une prise de sang n'est pas nécessaire après l'initiation du traitement.

Quid des infections urinaires?

On dispose à présent d'un impressionnant recul accumulé au cours des différentes études menées avec les gliflozines.

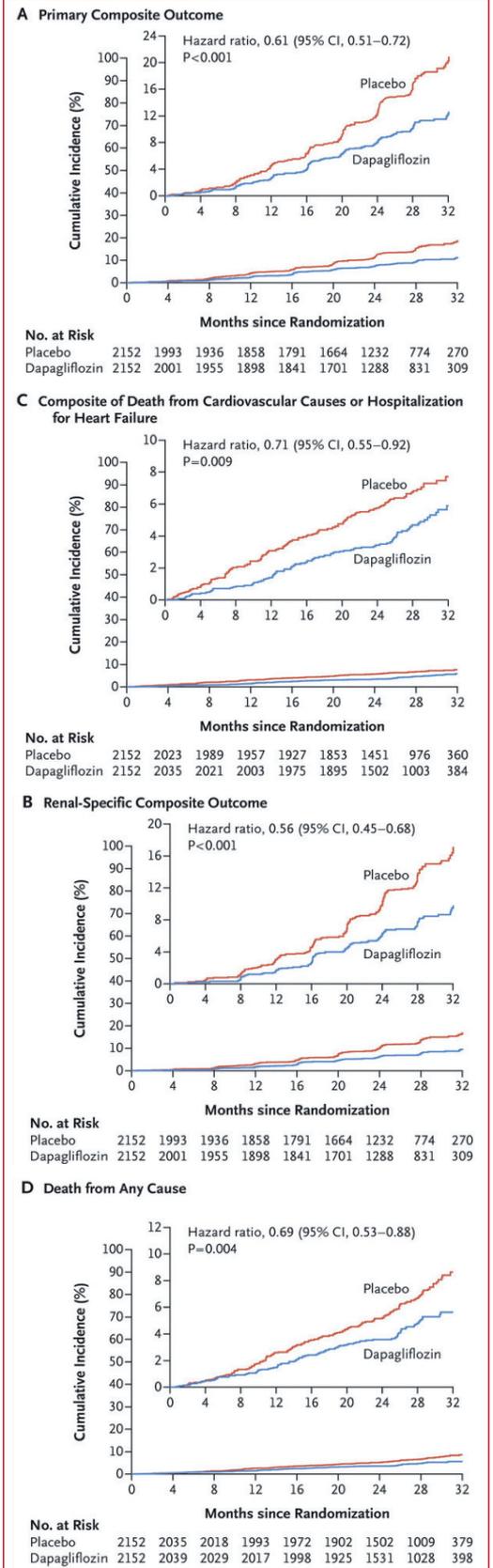
On peut en retenir, à la lueur notamment de la méta-analyse de Puckrin (2018), portant sur 50.880 patients, ou de l'étude observationnelle de Dave (2019), portant

Les indications de la dapagliflozine en pratique⁶

1. Diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique:
 - en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance,
 - en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.
2. Insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (EF $\leq 40\%$).
3. Insuffisance rénale avec protéinurie:
 - Filtration glomérulaire 25 – 75 ml/min +
 - Albuminurie 200 – 5000 mg/g

Quand référer au spécialiste?

- L'indication de la dapagliflozine est du ressort du généraliste.
- Les patients sous insuline (certainement en cas de diabète de type 1) seront référés à l'endocrinologue.
- En cas de protéinurie et de DFG < 45 ml/min (selon contexte), renvoyer au néphrologue.



sur plus de 200.000 patients, que l'on n'observe pas, sous gliflozine versus placebo, de différence en termes d'infections urinaires.

On mentionnera toutefois un risque 3-4 fois plus élevé de mycose génitale. Il s'agit cependant généralement d'un épisode unique, qui se traite locale-

ment, et normalement sans nécessité d'arrêter le traitement (Engelhardt 2020). ■

*Dr E. Mertens,
d'après les présentations des
Drs Wirion, Huijnen et Vanhove
lors de la soirée scientifique organisée
le 28 septembre 2021*

Références:

1. Birkeland KI et al. Diabetes Obes Metab. 2020 Sep;22(9):1607-1618.
2. Das et al. 2020. J Am Coll Cardiol. 2020 sept., 76 (9) 1117-1145.
3. McMurray JJV et al. Article and supplementary appendix. Eur J Heart Fail. 2019;21:665-675.
4. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008.
5. Berg DD et al. JAMA Cardiol. 2021;6:499-507.
6. RCP Forxiga

Trois spécialistes, une même unanimité



Prévention primaire de l'insuffisance cardiaque et/ou rénale

«Le premier message est de ne pas perdre de vue la glycémie, au-delà des effets non glycémiqes des antidiabétiques. La glycémie reste importante pour la prévention des complications microvasculaires, rétinienues et rénales. Le deuxième message est qu'il faut utiliser les médicaments dans le cadre de leur indication, à savoir avant tout chez les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires, ou déjà atteints de maladies cardiaques ou rénales.

Le troisième message renforce encore ce point, car à présent que les gliflozines sont utilisées chez des non-diabétiques, elles sont a fortiori clairement indiquées pour les patients qui ont un risque accru. On peut donc parler de prévention primaire de l'insuffisance cardiaque et/ou rénale, alors que pour les MACE on se situe dans la prévention secondaire.»

*Dr Roger Wirion,
endocrinologue*



4^e pilier de traitement de l'insuffisance cardiaque

«Nous disposons à présent d'un nouveau traitement, non plus seulement antidiabétique, mais d'un traitement de l'insuffisance cardiaque validé par la Société Européenne de Cardiologie avec un niveau de recommandation I.A., comme quatrième pilier de traitement de l'insuffisance cardiaque.

Il s'agit en outre d'un traitement facile à utiliser, car ne nécessitant pas de titration, avec une meilleure tolérance thérapeutique - tensionnelle et volémique notamment - que d'autres traitements classiques. Il peut dès lors être proposé à une plus large gamme de patients, et élargit notre arsenal par rapport aux IEC, aux bêta-bloquants, ou les antagonistes des minéralocorticoïdes, dont la tolérance rénale et les soucis de kaliémie rendaient l'utilisation souvent difficile. Enfin, la néphroprotection est un atout majeur.»

*Dr Steve Huijnen,
cardiologue (HRS)*



Une nouvelle indication pour l'utilisation des gliflozines

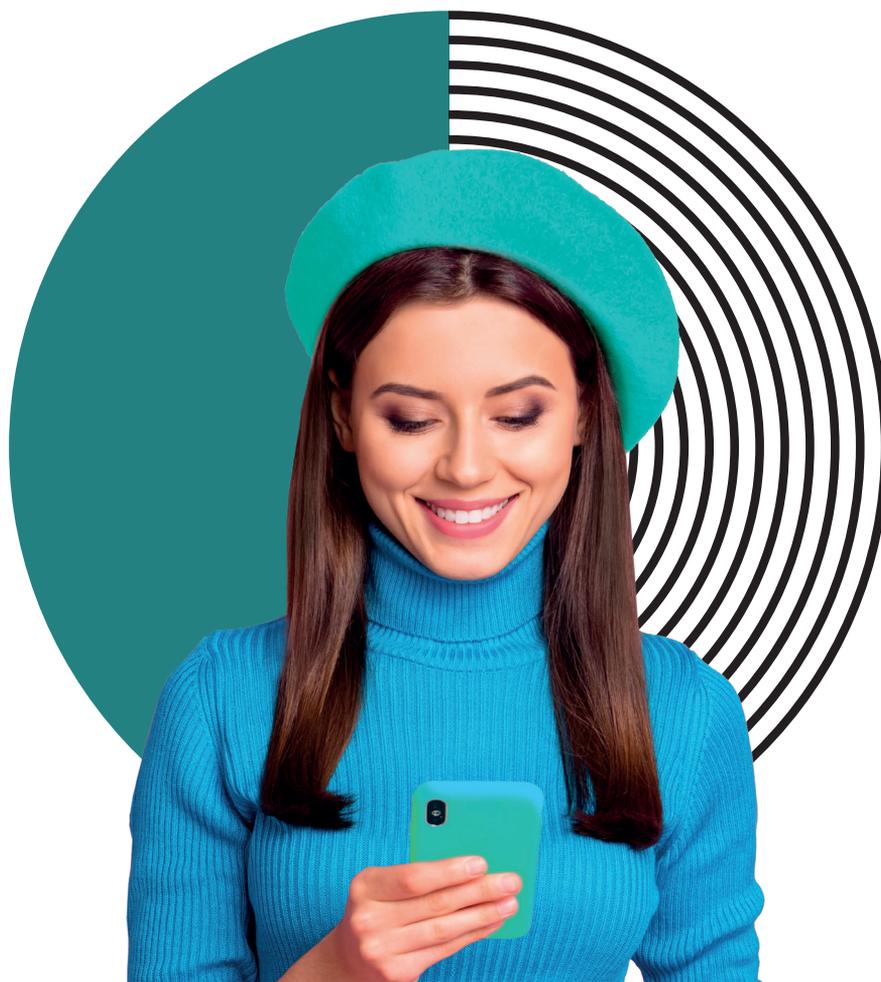
«Nous disposons depuis peu d'une nouvelle indication pour l'utilisation des gliflozines, à savoir l'insuffisance rénale chronique combinée à une protéinurie. Le dosage est fixe, ne devant pas être adapté à la fonction rénale, et peut être poursuivi jusqu'à l'arrivée en dialyse.

Contrairement aux IEC, le traitement n'est pas grevé de troubles électrolytiques, et une éventuelle majoration de la créatinine n'a pas d'impact à long terme.

Enfin, dans la majorité des cas des biologiques de contrôle ne sont pas nécessaires après l'instauration du traitement.»

*Dr Thomas Vanhove,
néphrologue (CHL)*

*Avec nos remerciements aux orateurs
pour leur aimable participation.*



Nouvelle identité, même priorité : conserver votre confiance au quotidien.

Découvrez le nouveau Worldline sur worldline.com/merchant-services

Pneumopathies interstitielles: l'importance du diagnostic précoce

Les pneumopathies interstitielles (ILD, *interstitial lung diseases*) restent mal connues. Pourtant, leur détection précoce est essentielle afin de mettre en oeuvre un traitement efficace le plus tôt possible, au bénéfice de la fonction pulmonaire du patient et dès lors de sa qualité de vie. Nous faisons le point avec le Dr Caroline Dahlqvist, pneumologue au CHU Namur Mont-Godinne, à la lueur des études les plus récentes sur le nintédanib (OFEV®, laboratoires Boehringer Ingelheim).



Dr Dahlqvist: Les pneumopathies infiltrantes diffuses sont un groupe de pathologies caractérisées par une infiltration du tissu pulmonaire. Elles peuvent prendre différentes formes. Dans le cas qui nous occupe aujourd'hui, la physiopathologie fait intervenir une infiltration du tissu pulmonaire par des fibrocytes, avec développement d'une fibrose altérant la fonction pulmonaire¹.

Classiquement, ces maladies sont différenciées en fonction de leur étiologie: formes idiopathiques, formes liées à des connectivites, sclérose systémique, polyarthrite rhumatoïde, pneumonies d'hypersensibilité (groupe de maladies pouvant à la fois être inflammatoires et fibrosantes), sarcoïdose, causes liées à des expositions environnementales (asbestose, silicose), etc.

Récemment toutefois, on a rediscuté la prise en charge de ces pathologies, en se basant davantage sur le com-

portement - le développement de fibrose - et on a voulu évaluer le développement de traitements plus spécifiquement ciblés sur cette physiopathologie fibrosante et progressive².

En 2018, le groupe de travail du consensus sur la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) a suggéré que les ILD de la FPI et les ILD non-FPI présentant un phénotype progressif devraient être considérées ensemble comme une seule cohorte de patients, en raison de leurs caractéristiques communes sur le plan pathologique et clinique³. On estime ainsi qu'en moyenne, 18 à 32% des patients atteints d'une ILD sont à risque de développer un phénotype fibrosant progressif⁴.

Maladies à la fois rares et fréquentes

Dr Dahlqvist: Ce sont des maladies à la fois rares et fréquentes. Mais si on considère la polyarthrite rhumatoïde, par exemple, nous avons affaire à 1% de la population, dont 10% souffriront peut-être d'une atteinte pulmonaire, parmi lesquels un cinquième de pathologies sévères et fibrosantes. La fibrose pulmonaire idiopathique touche 20 personnes sur 100.000⁵. Cela représente environ 120 patients à l'échelle du Luxembourg, mais ce nombre ne représente qu'un quart des patients atteints de maladies fibrosantes progressives.

On évalue la gravité d'une maladie interstitielle en fonction du développement d'une fibrose, car en l'absence de fibrose on peut espérer une récupération du parenchyme pulmonaire. Pour la fibrose pulmonaire idiopathique, on dispose actuellement de traitements, qui ont démontré leur capacité à réduire d'environ 50% le déclin de la capacité pulmonaire⁶, mais également la mortalité et le risque de dégradation rapide⁷. Au cours des dernières années, les avancées sont surtout liées aux études qui ont évalué le nintédanib dans les pathologies fibrosantes autres que la fibrose pulmonaire idiopathique.

OFEV® agit au niveau du cercle vicieux de la fibrose

Au coeur des pneumopathies interstitielles, figure le processus de fibrose pulmonaire, qui fait intervenir la migration et la prolifération de fibroblastes dans le tissu pulmonaire, et leur différenciation en myofibroblastes, avec production continue de collagène et de protéine matricielle extracellulaire, ce qui aboutit à une distorsion irréversible de l'architecture du tissu pulmonaire, compromettant à la fois la capacité pulmonaire, la fonction respiratoire et les échanges gazeux. Ce mécanisme s'auto-entretient, aboutissant à une pneumopathie interstitielle fibrosante progressive, indépendamment de la maladie causale ou du facteur déclenchant⁸.

C'est au niveau de ce cercle vicieux qu'intervient le nintédanib (OFEV®), un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant spécifiquement des récepteurs clés impliqués dans les mécanismes menant à la fibrose pulmonaire, à savoir les récepteurs PDGFR alpha et bêta, FGFR1-3 et VEGFR1-3⁹. En se liant à ces trois récepteurs au niveau intracellulaire, OFEV® permet de réduire la migration et la prolifération des fibroblastes ainsi que la transformation des fibroblastes en myofibroblastes.

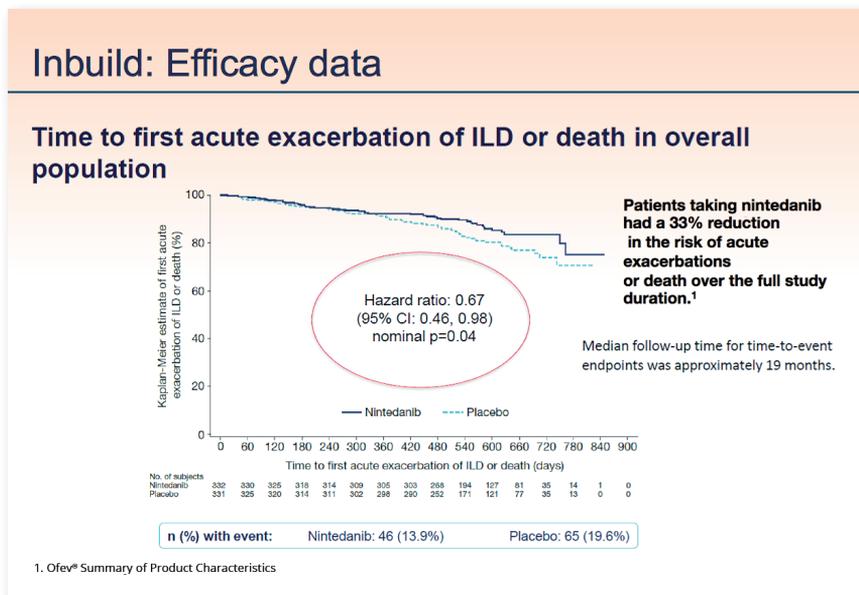
OFEV® est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). OFEV® est également indiqué chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif. OFEV® est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (PID-ScS). La dose recommandée de nintédanib est de 150 mg deux fois par jour.

Le phénotype progressif et l'étude Inbuild

Ces formes progressives sont aujourd'hui des indications reconnues du nintédanib (OFEV®), qui a montré dans l'étude Inbuild sa capacité à modifier la progression de l'ILD dans une large gamme de patients, avec un ralentissement de 57% du déclin de la capacité vitale forcée sur 52 semaines¹⁰. Inbuild a également montré chez les patients sous nintédanib une réduction de 33% du risque d'exacerbations aiguës ou de décès sur la durée totale de l'étude¹¹.

Les formes SSc-ILD et l'étude Sencis

Une autre pneumopathie interstitielle est la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systé-



mique (SSc-ILD). Il en existe des formes non progressives et des formes progressives, mais tant dans les formes progressives il existe un risque accru de mortalité. Un suivi proactif et régulier est dès lors indispensable pour détecter précocement la progression de la fibrose.

Là aussi, Sencis a montré que le nintédanib (OFEV®) permet de ralentir l'atteinte pulmonaire, avec un ralentissement de 44% du déclin de la capacité vitale forcée sur 52 semaines. Comme le montrent les courbes ci-dessous, les évolutions divergent

dès la 12^e semaine et continuent de diverger¹².

Une avancée pour des patients jusque là sans traitement

Dr Dahlqvist: *Ce qui est intéressant, c'est l'observation, dans un groupe de patients avec un phénotype fibrosant et progressif - pathologie qui peut être mortelle en 3 à 5 ans sans traitement, d'un bénéfice thérapeutique similaire à ce qu'on observe dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Pour ces patients, il s'agit d'une avancée très importante car on ne disposait jusque là d'aucun traitement.*

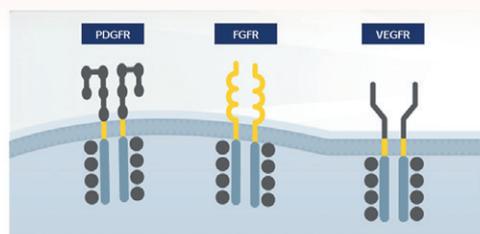
Ainsi, on peut citer la pneumonie d'hypersensibilité, liée à une exposition chronique à un antigène - moisissures au domicile ou exposition aviaire par exemple, l'exposition chronique peut entraîner une dégradation pour laquelle on ne pouvait que conseiller l'évitement du contact avec l'antigène.

Au fur et à mesure des agressions, on va assister au déclenchement d'un processus fibrosant qui une fois enclenché se poursuit même en l'absence d'exposition¹³. A ce stade les

Traitements de la fibrose pulmonaire

OFEV® is an antifibrotic tyrosine kinase inhibitor targeting key receptors involved in signalling pathways that lead to pulmonary fibrosis¹⁻⁴

- The three key receptors that OFEV® targets are PDGFR-α and -β, FGFR1-3 and VEGFR1-3¹



OFEV® binds intracellularly to PDGFR-α and -β, FGFR 1-3 and VEGFR 1-3 to reduce:^{1,3-5}

- Fibroblast proliferation
- Migration
- Fibroblast-to-myfibroblast transformation

Adapted from Wollin L, et al. *Eur Respir J*. 2015;45:1434-1445.

FGFR, fibroblast growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.
1. OFEV® (nintedanib) Summary of Product Characteristics. 2. OFEV® US Prescribing Information. 3. Huang J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):853-859. 4. Wollin L, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(2):209-220. 5. Wollin L, et al. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1434-1445.

immunomodulateurs n'ont plus d'intérêt et on n'avait plus rien à proposer au patient.

De même, dans d'autres pathologies, comme la polyarthrite rhumatoïde, on ne disposait pas de traitement dans ces phénotypes progressifs. Or, la polyarthrite rhumatoïde se présente souvent sous un tel phénotype fibrosant. Ce sont donc vraiment des études qui ont modifié la donne sur le plan de la prise en charge des patients.

Enfin, si dans certaines étiologies, les indications des traitements concernent davantage des patients sélectionnés, on constate dans l'ensemble que le traitement a une efficacité systématique, qui se retrouve de manière co-

hérente entre les indications, et dans les différents sous-groupes concernés.

Sécurité et tolérance du nintédanib

Les profils de sécurité et de tolérance du nintédanib dans l'étude SENSICIS® étaient similaires à ceux observés chez les patients atteints de PF-ILD dans l'étude INBUILD® et chez les patients atteints de FPI dans les études INPULSIS®¹⁴, sans qu'aucun nouveau signal de sécurité ne soit identifié.

Plus de 80% des patients traités par le nintédanib sont restés sous traitement pendant au moins 52 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents étaient liés à l'appareil diges-

tif, légers à modérés, et pouvaient être gérés par une modification de la dose et un traitement symptomatique¹⁵.

Dr Dahlqvist: *J'utilise le nintédanib depuis dix ans. La tolérance est correcte dans une majorité des cas, avec pour principal effet secondaire de la diarrhée. Chez la plupart des malades ceci n'empêche pas la poursuite du traitement. Il convient cependant d'être attentif et de donner au patient des conseils alimentaires pour limiter cet effet.* ■

Dr Eric Mertens
pour Semper Luxembourg
D'après un entretien avec
le Dr Caroline Dahlqvist
avec le soutien des laboratoires
Boehringer Ingelheim

Trois messages à retenir pour le Dr Dahlqvist

1. Les signes d'appel

Dr Dahlqvist: *En dehors du contexte particulier des connectivites, les symptômes sont peu spécifiques: Toux, dyspnée d'augmentation progressive, crépitations à l'auscultation (60-70% des malades), hippocratisme, etc. Les maladies sont d'ailleurs souvent dans la classe d'âge où l'on pense spontanément à une étiologie cardiaque, vers 65 ans pour la FPI. Il ne faut pas hésiter à poursuivre le bilan s'il n'y a pas d'explication cardiologique aux plaintes du patient.*

2. Diagnostiquer et traiter rapidement

Dr Dahlqvist: *Afin de préserver aussi longtemps que possible la qualité de vie du malade, il est fondamental de pouvoir initier le traitement tôt dans la maladie. Ce sont malheureusement des pathologies progressives et mortelles où le temps perdu n'est pas rattrapé.*

3. L'importance de l'équipe multidisciplinaire avec les radiologues, rhumatologues et anatomo-pathologistes

Dr Dahlqvist: *La clé d'une bonne prise en charge dans ces maladies avec des origines multiples réside dans une bonne collaboration entre les différents acteurs de celle-ci. Les rhumatologues de mon équipe sont sensibilisés à l'importance d'une mise au point respiratoire chez leurs malades. Inversement, je fais systématiquement procéder à un bilan rhumatologique chez les patients, avec un dépistage auto-immun. Le référencement des patients présentant des anomalies à l'imagerie par les radiologues et l'apport de leur expertise dans l'interprétation des images sont également centraux pour le diagnostic.*

Références:

1. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51:1800692.
2. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018;27:1
3. Kolb and Vašáková, *Respir Res*. 2019;20(1):57
4. Wijsenbeek M, *Curr Med Res Opin*. 2019; 35(11):2015-24.
5. Olson et al, Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature. Review and Data from a Physician Survey *Advances in therapies* 2020
6. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintédanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082
7. Richeldi L et al. *Respiratory Medicine* 113 (2016) 74-79
8. Wollin et al *Eur Respir j* 2019; 54(3)
9. RCP OFEV
10. Flaherty KR, *N Engl J Med*. 2019; 381 (18):1718-27
11. Flaherty KR et al. Poster ERS 2020.
12. Disier O et al. *N Engl J Med* 2019; 380:2518-28
13. King TE, et al. *Lancet* 2011;378:1949-1961
14. Richeldi L et al. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-82
15. SMPC OFEV®

	Public price	Reimb.
OFEV caps. mol. 100 mg 60x1 caps. ss blist.	2302,05	100%
OFEV caps. mol. 150 mg 60x1 caps. ss blist.	2302,05	100%

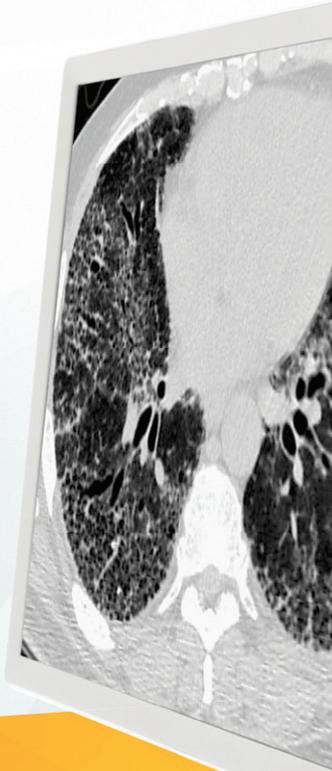


Face progressive fibrosing
Interstitial Lung Diseases

HEAD ON

and modify ILD progression
by slowing lung function decline¹⁻⁴

OFEV[®] is the first and only approved treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype, and systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD).



OFEV[®] consistently **reduces lung function decline in different fibrotic interstitial lung diseases**¹⁻⁵



Dosing simplicity: the recommended dose is one 150mg capsule twice daily¹



OFEV[®] demonstrated a **favourable risk-benefit profile, and a manageable safety profile**⁶⁻⁸

References: 1. OFEV[®] summary of product characteristics. July 2021. 2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014; 370(22): 2071-2082. 3. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011; 365(12): 1079-1087. 4. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019; 381(18): 1718-1727. 5. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated lung disease. N Engl J Med 2019; 380(26): 2518-2528. 6. Rivera-Ortega P, Hayton C, Blaikley J, et al. Nintedanib in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical trial evidence and real-world experience. Ther Adv Respir Dis 2018, 12: 1-13. 7. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS[®] trials. Respir Med. 2016;113:74-79. 8. Toellner H, Hughes G, Beswick W, et al. Early clinical experiences with nintedanib in three UK tertiary interstitial lung disease centres. Clin Trans Med (2017) 6:41 DOI 10.1186/s40169-017-0172-3.

ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; SSc-ILD, systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Ofev® 100 mg soft capsules Ofev® 150 mg soft capsules
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION Ofev 100 mg soft capsules: one soft capsule contains 100 mg nintedanib (as esilate) Ofev 150 mg soft capsules: one soft capsule contains 150 mg nintedanib (as esilate) **PHARMACEUTICAL FORM** Soft capsule (capsule). Ofev 100 mg soft capsules Ofev 100 mg soft capsules are peach-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "100". Ofev 150 mg soft capsules Ofev 150 mg soft capsules are brown-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "150".
THERAPEUTIC INDICATIONS Ofev is indicated in adults for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Ofev is also indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype. Ofev is indicated in adults for the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD). **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated by physicians experienced in the management of diseases for which Ofev is approved. **Posology** The recommended dose is 150 mg nintedanib twice daily administered approximately 12 hours apart. The 100 mg twice daily dose is only recommended to be used in patients who do not tolerate the 150 mg twice daily dose. If a dose is missed, administration should resume at the next scheduled time at the recommended dose. If a dose is missed the patient should not take an additional dose. The recommended maximum daily dose of 300 mg should not be exceeded. **Dose adjustments** In addition to symptomatic treatment if applicable, the management of adverse reactions to Ofev (see **Undesirable effects**) could include dose reduction and temporary interruption until the specific adverse reaction has resolved to levels that allow continuation of therapy. Ofev treatment may be resumed at the full dose (150 mg twice daily) or a reduced dose (100 mg twice daily). If a patient does not tolerate 100 mg twice daily, treatment with Ofev should be discontinued. If diarrhoea, nausea and/or vomiting persist despite appropriate supportive care (including anti-emetic therapy), dose reduction or treatment interruption may be required. The treatment may be resumed at a reduced dose (100 mg twice daily) or at the full dose (150 mg twice daily). In case of persisting severe diarrhoea, nausea and/or vomiting despite symptomatic treatment, therapy with Ofev should be discontinued. In case of interruptions due to aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) elevations > 3x upper limit of normal (ULN), once transaminases have returned to baseline values, treatment with Ofev may be reintroduced at a reduced dose (100 mg twice daily) which subsequently may be increased to the full dose (150 mg twice daily) (see **Undesirable effects**). **Special populations** **Elderly patients** (≥ 65 years) No overall differences in safety and efficacy were observed for elderly patients. No *a-priori* dose adjustment is required on the basis of a patient's age. Patients ≥75 years may be more likely to require dose reduction to manage adverse effects. **Renal impairment** Adjustment of the starting dose in patients with mild to moderate renal impairment is not required. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of nintedanib have not been studied in patients with severe renal impairment (<30 ml/min creatinine clearance). **Hepatic impairment** In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), the recommended dose of Ofev is 100 mg twice daily approximately 12 hours apart. In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), treatment interruption or discontinuation for management of adverse reactions should be considered. The safety and efficacy of nintedanib have not been investigated in patients with hepatic impairment classified as Child Pugh B and C. Treatment of patients with moderate (Child Pugh B) and severe (Child Pugh C) hepatic impairment with Ofev is not recommended. **Paediatric population** The safety and efficacy of Ofev in children aged 0-18 years have not been established. No data are available. **Method of administration** Ofev is for oral use. The capsules should be taken with food, swallowed whole with water, and should not be chewed or crushed. **CONTRAINDICATIONS** Pregnancy Hypersensitivity to nintedanib, to peanut or soya, or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SPC. **UNDESIRABLE EFFECTS** Summary of the safety profile In clinical trials and during the post-marketing experience, the most frequently reported adverse reactions associated with the use of nintedanib included diarrhoea, nausea and vomiting, abdominal pain, decreased appetite, weight decreased and hepatic enzyme increased. For the management of selected adverse reactions see section 4.4 of the SPC. **Tabulated list of adverse reactions** Table 1 provides a summary of the adverse drug reactions (ADRs) by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency category using 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), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). **Table 1: Summary of ADRs per frequency category**

System Organ Class preferred term	Frequency		
	Idiopathic pulmonary fibrosis	Other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
Blood and lymphatic system disorders			
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders			
Weight decreased	Common	Common	Common
Decreased appetite	Common	Very common	Common
Dehydration	Uncommon	Uncommon	Not known
Cardiac disorders			
Myocardial infarction	Uncommon	Uncommon	Not known
Vascular disorders			
Bleeding	Common	Common	Common
Hypertension	Uncommon	Common	Common
Aneurysms and artery dissections	Not known	Not known	Not known
Gastrointestinal disorder			
Diarrhoea	Very common	Very common	Very common
Nausea	Very common	Very common	Very common
Abdominal pain	Very common	Very common	Very common
Vomiting	Common	Very common	Very common
Pancreatitis	Uncommon	Uncommon	Not known
Colitis	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders			
Drug induced liver injury	Uncommon	Common	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Very common	Very common	Very common
Alanine aminotransferase (ALT) increased	Common	Very common	Common

System Organ Class preferred term	Frequency		
	Idiopathic pulmonary fibrosis	Other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
Aspartate aminotransferase (AST) increased	Common	Common	Common
Gamma glutamyl transferase (GGT) increased	Common	Common	Common
Hyperbilirubinaemia	Uncommon	Uncommon	Not known
Blood alkaline phosphatase (ALKP) increased	Uncommon	Common	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash	Common	Common	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Alopecia	Uncommon	Uncommon	Not known
Renal and urinary disorders			
Renal failure (see section 4.4)	Not known	Uncommon	Uncommon
Nervous system disorders			
Headache	Common	Common	Common

Description of selected adverse reactions **Diarrhoea** In clinical trials, diarrhoea was the most frequent gastro-intestinal event reported. In most patients, the event was of mild to moderate intensity. More than two thirds of patients experiencing diarrhoea reported its first onset already during the first three months of treatment. In most patients, the events were managed by anti-diarrhoeal therapy, dose reduction or treatment interruption. An overview of the reported diarrhoea events in the clinical trials is listed in Table 2: **Table 2: Diarrhoea adverse events in clinical trials over 52 weeks**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrhoea	18.4%	62.4%	23.9%	66.9%	31.6%	75.7%
Severe diarrhoea	0.5%	3.3%	0.9%	2.4%	1.0%	4.2%
Diarrhoea leading to Ofev dose reduction	0%	10.7%	0.9%	16.0%	1.0%	22.2%
Diarrhoea leading to Ofev discontinuation	0.2%	4.4%	0.3%	5.7%	0.3%	6.9%

Hepatic enzyme increased In the INPULSIS trials, liver enzyme elevations were reported in 13.6% versus 2.6% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the INBUILD trial, liver enzyme elevations were reported in 22.6% versus 5.7% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the SENSCIS trial, liver enzyme elevations were reported in 13.2% versus 3.1% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. Elevations of liver enzymes were reversible and not associated with clinically manifest liver disease. For further information about special populations, recommended measures and dosing adjustments in case of diarrhoea and hepatic enzyme increased, refer additionally to sections 4.4 and 4.2 of the SPC, respectively. **Bleeding** In clinical trials, the frequency of patients who experienced bleeding AEs was slightly higher in patients treated with Ofev or comparable between the treatment arms (Ofev 10.3% versus placebo 7.8% for INPULSIS; Ofev 11.1% versus placebo 12.7% for INBUILD; Ofev 11.1% versus placebo 8.3% for SENSCIS). Non-serious epistaxis was the most frequent bleeding event reported. Serious bleeding events occurred with low frequencies in the 2 treatment groups (Ofev 1.3% versus placebo 1.4% for INPULSIS; Ofev 0.9% versus placebo 1.5% for INBUILD; Ofev 1.4% versus placebo 0.7% for SENSCIS). Post-marketing bleeding events include but are not limited to gastrointestinal, respiratory and central nervous organ systems, with the most frequent being gastrointestinal. **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 Belgium: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou Website: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@fago-afmps.be - Luxembourg: Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tel.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 or Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy crpv@chru-nancy.fr - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax: (+33) 3 83 65 61 33 **GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Medicinal product subject to medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Germany **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** Ofev 100 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/002 Ofev 150 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/004 **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 08/2021. PC-BE-102237 08/2021





Altération de l'état général, parésie puis abdomen aigu

Le 16/10/2021, une dame de 80 ans se présente aux Urgences pour altération de l'état général avec sensation de faiblesse et perte d'appétit. Il s'agit d'une personne entièrement autonome, vivant à domicile, qui conduit toujours sa voiture.

Dr A.M. Bilas

Le résultat de la PCR Sars-CoV-2 réalisée par le médecin traitant le 8/10 était positif. La patiente n'émet aucune plainte respiratoire. Elle a bénéficié de 2 doses de vaccin anti-COVID depuis plus de 15 jours.

Parmi ses **antécédents**, on relève notamment une fibromyalgie, une insuffisance rénale chronique, une HTA, un diabète de type 2. Sur le plan chirurgical, appendicectomie, hystérectomie, adhésiolyse lors d'une laparoscopie exploratrice pour douleurs abdominales chroniques en 2015.

Son **traitement** habituel est fait de metformine, aspirine, olméstartan, venlafaxine et benzodiazépines.

Aux Urgences, les paramètres sont strictement normaux, notamment la saturation en oxygène. Le complément d'anamnèse met en évidence une perte de force au niveau des membres inférieurs évoluant depuis 2 jours: la patiente n'est plus capable de se lever sans aide.

L'examen clinique est banal sur les plans cardio-respiratoire et abdominal et montre un déficit lors des épreuves du Serment et de Mingazzini; les ROT rotuliens sont absents bilatéralement, les cutanés plantaires sont fléchis, l'étude des nerfs crâniens est normale.

Un **scanner thoracique** de principe est réalisé et montre une atteinte du

parenchyme pulmonaire typique de la COVID-19 de l'ordre de 30%. La biologie est banale, avec un hémogramme normal, une CRP à 13mg/l, une insuffisance rénale stable. La PCR Sars-Cov-2 est contrôlée et rentrera positive à 1148 copies/ml.

En salle de gériatrie, nous constatons une parésie au niveau des 4 membres, prédominant nettement aux MI et abolition des ROT. Le goût et l'odorat sont conservés. La déglutition est normale, de même que la sensibilité tactile et thermo-algique.

Un **scanner lombaire** montre une arthrose étagée avec ostéophytose. Un scanner cérébral est également réalisé: aucun phénomène aigu ou séquellaire n'est mis en évidence.

Le 19/10, nous décidons de réaliser une **ponction lombaire**, un syndrome de Guillain Barré étant compatible avec l'anamnèse et la clinique. L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) confirmera le diagnostic avec une protéinorachie dosée à 1564 mg/l, globules blancs normaux à 2/mm³. La bactériologie rentrera négative.

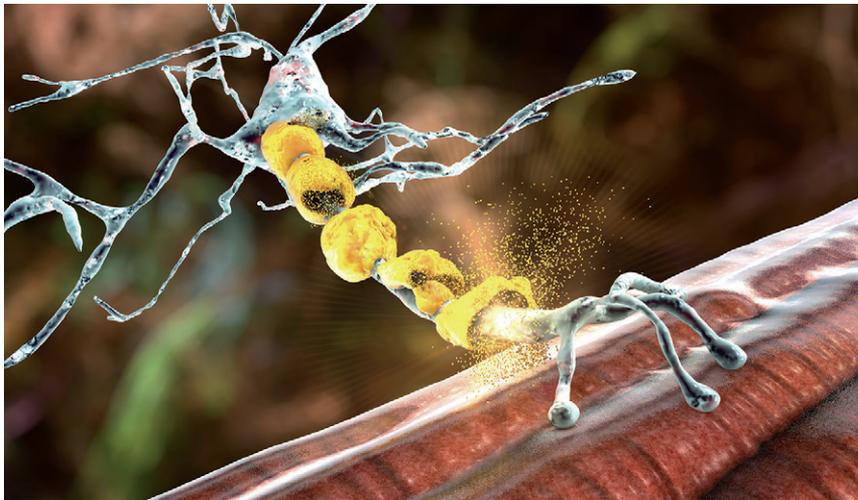
L'électromyogramme réalisé le lendemain ajoutera ses conclusions aux arguments diagnostiques (ralentissement des vitesses de conduction motrice avec bloc de conduction du nerf

fibulaire sur le segment jambier droit, ondes F fibulaires et tibiales droites non évoquées, absence de signe de dénervation aiguë vu le délai court).

Un **traitement** par immunoglobulines IV (IgIV) à raison de 0.4g/kg est administré du 20 au 25/10, permettant rapidement une stabilisation du déficit moteur suivie d'un début de récupération.

Le 25/10 la patiente présente un tableau d'abdomen aigu correspondant à une occlusion colique droite, attribuée initialement à un iléus d'origine neurologique. Après un traitement conservateur inefficace, décision est prise d'une sanction chirurgicale. L'observation per-opératoire fait état d'adhérences multiples principalement au niveau du colon gauche et du sigmoïde. L'évolution post-opératoire (intervention de Hartmann) est excellente avec colostomie rapidement productive et reprise alimentaire non compliquée. Il est à remarquer qu'aucune atteinte des muscles respiratoires n'a été constatée durant le séjour.

Le 23/10, la PCR Sars-Cov-2 est négative et le 4/11, l'IRM encéphalique montre plusieurs zones de démyélinisation de 3 à 6 mm de diamètre bi-fronto-pariétales, atteignant les zones du vertex (dispersion de zones de démyélinisation).



Le syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une polyradiculoneuropathie inflammatoire aiguë, bilatérale et symétrique, à prédominance proximale, ascendante, souvent associée à des troubles sensitifs, qui progresse généralement rapidement. Il s'agit de la forme la plus fréquente des paralysies aiguës par atteinte neuromusculaire dans les pays occidentaux. C'est une urgence neurologique qui impose l'hospitalisation du patient. Son incidence annuelle est de l'ordre de 1.5/100.000. Il atteint les 2 sexes, tous les âges et toutes les ethnies.

Présentation clinique

La paralysie flasque prédomine chez la plupart des patients. Elle peut débuter par des paresthésies et est toujours plus importante que les troubles sensitifs. Elle se manifeste généralement d'abord aux MI et progresse aux MS bien que dans de rares cas, elle débute aux MS et au niveau facial. Les ROT sont abolis. Les sphincters sont habituellement épargnés. Les muscles faciaux et oropharyngés sont déficitaires chez plus de 50% des patients avec une atteinte sévère.

Diagnostic

Le diagnostic est avant tout clinique. Les examens complémentaires permettent de le confirmer et aident au diagnostic différentiel.

L'analyse du LCR montre une hyperprotéinorachie sans réaction cellulaire.

Cette caractéristique peut n'apparaître qu'après 1 ou 2 semaines, voire ne pas exister chez 10% des patients.

L'électromyogramme initial détecte un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse et des éléments en faveur d'une démyélinisation segmentaire chez 2/3 des patients; des résultats normaux n'excluent cependant pas le diagnostic, en particulier lors des 5-7 premiers jours.

Il permet de distinguer les formes démyélinisantes des formes axonales:

- AIDP (*Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy*): forme sensitivo-motrice démyélinisante: 90% des formes européennes.
- AMAN (*Acute Motor Axonal Neuropathy*): atteinte axonale motrice.
- AMSAN (*Acute Motor and Sensitive Axonal Neuropathy*): forme axonale sensitivo-motrice.

Sur le plan biologique, aucun élément n'est pathognomonique. Le SGB ne s'accompagne pas de syndrome inflammatoire aigu.

Evolution naturelle et pronostic

La paralysie présente une phase d'extension (maximum atteint à la 3^e ou 4^e semaine chez 90% des patients), une phase plateau de durée variable puis une phase de régression qui peut durer plusieurs mois.

La paralysie des muscles respiratoires en fait la gravité, nécessitant une assistance respiratoire invasive transitoire dans 5-10% des cas et étant responsable d'une mortalité de l'ordre de 2%.

Indications d'intubation

- Détresse respiratoire/Fréquence respiratoire > 30/min de façon prolongée
- Hypercapnie aiguë avec PaCO₂ > 50 mmHg
- CV < 15 ml/kg (ou réduction de > 30% de la valeur initiale)
- Pression inspiratoire max < -30 cmH₂O/Pression expiratoire max < 40 cmH₂O
- Troubles majeurs de la déglutition avec encombrement bronchique

Facteurs prédictifs de ventilation

A l'admission: risque > 85% si 4 critères

1. Début des symptômes < 7 jours
2. Toux inefficace
3. Impossibilité de tenir debout
4. Impossibilité de lever la tête
5. Cytolyse hépatique

CV < 60% de la CV théorique: risque > 85% si + critères 1 et 4

A l'admission:

1. Troubles de déglutition
2. CV < 20 ml/kg

Le taux de paralysie séquellaire est évalué à 40% à 1 an et à 30% à 3 ans. Après une amélioration initiale, 2 à 5% des patients développent une polynévrite démyélinisante inflammatoire chronique.

Diagnostic différentiel

- Atteinte du SNC (AVC du tronc, myélopathie aiguë): évoquée par la présence de signes pyramidaux, troubles sphinctériens précoces, niveau sensitif, anesthésie en selle, ... => IRM en urgence
- Méningo-radiculite (Herpès virus, neuroborréliose,...): hypercellularachie
- Polyradiculonévrite secondaire (inflammatoire, infectieuse, néoplasique): contexte clinique
- Myasthénie: déficit intermittent et aggravé par l'effort. Décrément à l'EMG
- Botulisme: mydriase fixée dans 50% des cas, dysfonctionnement des nerfs crâniens, pas de trouble sensitif, troubles digestifs
- Poliomyélite: déficit moteur pur asymétrique, hypercellularachie initiale
- Diphtérie: atteinte ORL, atteinte axonale à l'EMG, anomalies ECG
- Intoxications aux métaux lourds: anamnèse, atteinte axonale à l'EMG, LCR normal
- Neuropathies métaboliques, porphyrie aiguë intermittente
- Vasculrite: déficit asymétrique, atteinte multisystémique
- Atteinte musculaire: myopathie inflammatoire, rhabdomyolyse aiguë, paralysie périodique...

	Clinique	Examens paracliniques
Atteinte du SNC: - AVC du tronc - Myélopathie aiguë	- Signes pyramidaux - Troubles sphinctériens précoces - Niveau sensitif, anesthésie en selle	IRM en urgence
Méningo-radiculite: - Herpès virus (dont CMV/EBV) - Neuroborréliose		Hypercellularachie
Myasthénie	Déficit intermittent et aggravé par l'effort	EMG: décrément
Polyradiculonévrite secondaire: - Inflammatoire - Infectieuse - Néoplasique	Contexte clinique	
> Vasculrite	Asymétrie, atteinte multisystémique	
> Poliomyélite antérieure aiguë	- Déficit moteur pur asymétrique - Fièvre	Hypercellularachie initiale, protéinorachie initiale normale PCR
> Botulisme	- Paralysie flasque descendante - Mydriase fixée dans 50% des cas - Atteinte des nerfs crâniens - Pas de trouble sensitif - Troubles digestifs	Toxine botulique dans le sérum ou les selles Clostridium botulinum dans la coproculture (ou frottis de plaie)
> Diphtérie	Atteinte ORL	EMG: atteinte axonale Anomales ECG
Intoxication aux métaux lourds	Anamnèse	EMG: atteinte axonale LCR normal
Neuropathie métabolique, Porphyrie aiguë intermittente		
Atteinte musculaire - Myopathie inflammatoire - Rhabdomyolyse aiguë - Paralysie périodique		EMG myogène Augmentation des CPK

Physiopathologie

Dans 2/3 des cas, le SGB débute 5 jours à 3 semaines après une infection, volontiers digestive ou respiratoire, une intervention chirurgicale ou une vaccination. Certains cas sont apparus simultanément à la porphyrie ou après une piqûre d'insecte.

Un épisode infectieux est considéré comme l'élément déclencheur dans 50-60% des cas. Les germes les plus fréquemment associés sont *Campylobacter jejuni*, les virus entériques, les Herpès virus (y compris CMV et EBV), le Mycoplasma spp et plus récemment les virus Zika et Chikungunya (pour Sars-Cov-2 cf. infra).

On a relevé quelques cas groupés, notamment lors d'épidémies estivales chez des enfants en Chine, en Jordanie en 1978, attribués à la pollution de l'eau, en Finlande suite à une campagne nationale de vaccination orale anti-poliomyélite et il semble exister une variation saisonnière.

La pathogénie du SGB n'est pas entièrement connue mais on pense que son origine est auto-immune. Il pourrait s'agir d'une combinaison d'une prédisposition génétique (bien que le SGB ne se manifeste pas au sein d'une même famille), d'une susceptibilité transitoire et d'une stimulation antigénique exogène.

Il semble exister une parenté antigénique entre *Campylobacter jejuni* et certains gangliosides présents dans le système nerveux. Les mécanismes envisagés font intervenir l'immunité innée et l'immunité adaptative. Celle-ci peut être dirigée contre des antigènes inconnus aujourd'hui mais dont certains ont été mis en évidence sur les protéines des nœuds de Ranvier (produisant des anticorps anti-GQ1b, anti-GM1, anti-GD1a).

Les conséquences aiguës sont liées à des troubles de l'excitabilité, relativisant la notion de forme démyélinisante

vs forme axonale. Les troubles sont transitoires et réversibles avant d'être potentiellement permanents (lésions axonales définitives). Au cours des neuropathies de type démyélinisant, l'environnement inflammatoire entraîne une diminution de la production d'ATP par dysfonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase qui favorise la perte axonale par accumulation intraxonale de calcium. La perpétuation de la réaction immunologique pourrait être favorisée par l'acquisition, par la cellule de Schwann, de propriétés de présentation antigénique.

Traitement

Le traitement de 1^{er} intention comprend les IgIV à raison de 0.4g/kg/j pendant 5 jours successifs. En l'absence d'efficacité, les échanges plasmatiques sont envisagés.

Dans les cas graves, un support par ventilation mécanique est nécessaire. Les corticoïdes n'ont aucune place. On veillera à une hydratation suffisante, à une prévention thromboembolique et à la protection des extrémités des membres contre les traumatismes et points de pression. La rééducation doit être commencée précocement: mobilisation passive immédiate et exercices actifs dès que les symptômes régressent.

SGB et COVID-19

Depuis le début de la pandémie, plusieurs cas de SGB ont été publiés chez des patients positifs au SARS-CoV-2. La question de l'association entre le virus et les symptômes neurologiques per- ou post-infection n'est pas définitivement tranchée. Ainsi, une récente étude de cohorte prospective récemment publiée dans *Brain*⁽¹⁾ fait état de l'absence probable de lien fort avec le virus. L'incidence du SGB durant la pandémie (patients recrutés du 30/1 au 30/5/2020) était en effet inférieure en comparaison de la même période des années pré-pandémie. Une autre publication présentant 2 cas et faisant

une revue de la littérature⁽²⁾ fait état d'un lien de causalité possible. Celui-ci est conforté par une réponse⁽³⁾ reprenant 300 cas de SGB avant, pendant ou après les manifestations cliniques classiques de la COVID-19 et recommande un dépistage Sars-Cov-2 et des mesures d'isolement pour tout patient atteint de SGB.

SGB et vaccins

Le risque de survenue de SGB est associé à certains vaccins. Le vaccin contre la grippe en 1976-1977 (Influenza Swine) en est l'exemple le plus classique. Lors de la vaccination contre le virus H1N1 en 2009, un risque de 2/million de doses vaccinales a été défini uniquement chez les personnes de plus de 50 ans. L'association avec les vaccins saisonniers contre la grippe n'est pas établie; une méta-analyse a montré un risque à la limite du significatif et une variation selon les années. Une grande étude de cohorte réalisée en France sur plus de 2 millions de jeunes filles vaccinées contre le papillomavirus a trouvé une légère augmentation du risque avec 1 à 2 cas/100.000 vaccinées, mais aucune autre étude internationale n'a retrouvé cette association.

Aucun risque accru n'est documenté avec un vaccin chez les personnes ayant présenté un SGB antérieur; il existe des rapports anecdotiques après deux vaccinations avec un vaccin Influenza inactivé sans que le lien puisse être établi de façon quantitative. L'absence de lien de causalité a été montrée pour de nombreux autres vaccins : méningocoque conjugué tétravalent (étude américaine)

SGB et vaccin anti-COVID 19

Le 22/7, l'EMA a considéré qu'il existait un lien possible avec le vaccin Janssen (108 cas au 30/6).

Le signal a été confirmé aux USA dans un document de la FDA indiquant que

les symptômes débutaient généralement dans les 42 jours suivant l'administration du vaccin⁽⁴⁾.

La relation de causalité entre vaccin AstraZeneca et SGB a été actée par l'EMA le 8/09 (près de 900 cas recensés au 25/07). La notice produit a été adaptée (effet indésirable très rare, soit < 1/10.000).

Aucune association n'a été identifiée avec les vaccins à ARNm.

Enfin, un travail publié dans *Nature*⁽⁵⁾ et relayé par de nombreux médias jette un peu de trouble: les conclusions de cette grande étude de pharmacovigilance sont que si le SGB est un effet indésirable très rare du vaccin AstraZeneca, le risque de SGB est plus important lors de l'infection par le virus. Il faut toutefois nuancer ces conclusions: l'étude ne recrute que des patients récemment vaccinés (1^{ère} dose). Après vaccin (test PCR négatif), le risque relatif de développer un SGB est de 2.04 à J1-J28. Après vaccin chez les patients ayant présenté un test positif (pré- ou post-vaccinal), ce risque relatif est de 5.25 à J1-J28 avec un pic à 33 à J0. ■

Références

(1) Linda W G Luijten et al, the IGOS consortium, Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study, *Brain*, 2021; awab279, <https://doi.org/10.1093/brain/awab279>

(2) Elzouki AN, Osman MAM, Ahmed MAE, et al. COVID-19 infection presented as Guillain-Barre Syndrome: Report of two new cases and review of 116 reported cases and case series [published online ahead of print, 2021 Oct 6]. *Travel Med Infect Dis*. 2021;44:102169. doi:10.1016/j.tmaid.2021.102169. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8492388

(3) Scorza FA, Finsterer J. Apparent onset of COVID-19 after onset of SARS-CoV-2 associated Guillain-Barre syndrome [published online ahead of print, 2021 Nov 10]. *Travel Med Infect Dis*. 2021;44:102201. doi:10.1016/j.tmaid.2021.102201 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8578029>

(4) www.fda.gov/media/146304/download

(5) Patone, M., Handunnetthi, L., Saatchi, D. et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* (2021). <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01556-7>



MELANOMA

Hospital price (excl. VAT)

Braftovi® 50mg x 28 caps € 596,44

Braftovi® 75mg x 42 caps € 1269,76

Mektovi® 15mg x 84 tabs € 2382,08

THE POWER TO GO BEYOND

 **BRAFTOVI**® +  **MEKTOVI**®
(encorafenib) capsules (binimetinib) tablets

are indicated to be used as a combination for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.^{1,2} Can be used in first or in later lines of treatment.

5-year follow-up³ OS rate:
34.7%

Median OS³
33.6 mths

Median PFS⁴
14.9 mths

Tolerability, most common adverse reactions (>25%) were fatigue, GI-problems, arthralgia, blood CK increased myalgia and retinal detachment.^{1,2}

Less than 1% of patients discontinued treatment due to pyrexia.⁵



pierrefabre-oncologie.be



Pierre Fabre
Oncology

References: 1. BRAFTOVI (Encorafenib) Summary of product characteristics, Pierre Fabre Medicament, 2021. 2. MEKTOVI (Binimetinib) Summary of product characteristics, Pierre Fabre Medicament, 2021. 3. Dummer R et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9507) <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/196699>. 4. P.A. Ascierto et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib of encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. European Journal of Cancer 126 (2020) 33-44. 5. Gogas HJ et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. Eur J Cancer. 2019 Sep;119:97-106. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.016. Epub 2019 Aug 19.

Belux-Mel-20210515-12/2021

Shortened SmPC for the combination therapy of Braftovi® 50 mg and 75 mg hard capsules and Mektovi® 15 mg film-coated tablets

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Braftovi 50 mg and 75 mg hard capsules / Mektovi 15 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Braftovi 50 mg hard capsules: Each hard capsule contains 50 mg of encorafenib. Braftovi 75 mg hard capsules: Each hard capsule contains 75 mg of encorafenib. / Mektovi 15 mg film-coated tablet: Each film-coated tablet contains 15 mg of binimetinib. - Excipient with known effect: Each film-coated tablet contains 133.5 mg of lactose monohydrate. **PHARMACEUTICAL FORM:** Hard capsule (capsule). Braftovi 50 mg hard capsules: Orange opaque cap and flesh opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 50mg" on the body. The length of the capsule is approximately 22 mm. Braftovi 75 mg hard capsules: Flesh coloured opaque cap and white opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 75mg" on the body. The length of the capsule is approximately 23 mm. / Film-coated tablet (tablet). Mektovi 15 mg film-coated tablets: Yellow to dark yellow, unscored biconvex, ovaloid film-coated tablets approximately 12 mm in length and 5 mm in width, with the "A" logo debossed on one side of the tablet and "15" on the other side. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Encorafenib is indicated: in combination with binimetinib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. (see sections 4.4 and 5.1 of the full SmPC) **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Encorafenib treatment in combination with binimetinib should be initiated and supervised under the responsibility of a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Posology: The recommended dose of encorafenib is 450 mg (six 75 mg capsules) once daily, when used in combination with binimetinib. / The recommended dose of binimetinib is 45 mg (three 15 mg tablets) twice daily, corresponding to a total daily dose of 90 mg approximately 12 hours apart. **Dose modification:** The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib in melanoma indication:** Starting dose: 450 mg once daily - 1st dose reduction: 300 mg once daily - 2nd dose reduction: 200 mg once daily - Subsequent modification: There are limited data for dose reduction to 100 mg once daily. Encorafenib should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 100 mg once daily. Administration of encorafenib at a dose of 450 mg once daily as a single agent is not recommended. For patients receiving 45 mg binimetinib twice daily, the recommended reduced dose of binimetinib is 30 mg twice daily. Dose reduction below 30 mg twice daily is not recommended. Therapy should be discontinued if the patient is not able to tolerate 30 mg orally twice daily. If the adverse reaction that resulted in a dose reduction is under effective management, dose re-escalation to 45 mg twice daily may be considered. Dose re-escalation to 45 mg twice daily is not recommended if the dose reduction is due to left ventricular dysfunction (LVD) or any Grade 4 toxicity. If treatment-related toxicities occur when binimetinib is used in combination with encorafenib, then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions where dose reductions are necessary for encorafenib only (adverse reactions primarily related to encorafenib) are: palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES), uveitis including iritis and iridocyclitis and QTc prolongation. If one of these toxicities occurs, see section 4.2. of encorafenib Summary of Product Characteristics (SmPC) for dose modification instructions for encorafenib. If binimetinib is temporarily interrupted, encorafenib should be reduced at 300 mg once daily during the time of binimetinib dose interruption as encorafenib is not well-tolerated at the dose of 450 mg as a single agent. If binimetinib is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued. If encorafenib is temporarily interrupted, binimetinib should be interrupted. If encorafenib is permanently discontinued, then binimetinib should be discontinued. If treatment-related toxicities occur, then encorafenib and binimetinib should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Dose modifications are necessary for binimetinib only (adverse reactions primarily related to binimetinib) for the following: retinal pigment epithelial detachment (RPED), retinal vein occlusion (RVO), interstitial lung disease/pneumonitis, cardiac dysfunction, creatine phosphokinase (CK) elevation and rhabdomyolysis, and venous thromboembolism (VTE). If one of these toxicities occurs, see section 4.2 of binimetinib SmPC for dose modification instructions for binimetinib. **Melanoma and colorectal cancer: For new primary cutaneous malignancies:** No dose modifications are required for encorafenib. **For new primary non-cutaneous RAS mutation-positive malignancies:** it should be considered to discontinue encorafenib permanently. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for selected adverse reactions** * **Cutaneous reactions:** Grade 2: Encorafenib / Binimetinib should be maintained. If rash worsens or does not improve within 2 weeks with treatment, encorafenib / binimetinib should be withheld until Grade 0 or 1 and then resumed at the same dose for encorafenib and at the same dose for binimetinib if first occurrence or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 2 - Grade 3: Encorafenib / Binimetinib should be withheld until Grade 0 or 1 and resumed at the same dose if first occurrence, or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 3. - Grade 4: Encorafenib / Binimetinib should be permanently discontinued. **Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES):** Grade 2: Encorafenib should be maintained and supportive measures such as topical therapy should be instituted. If not improved despite supportive therapy within 2 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and treatment should be resumed at same dose level or at a reduced dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld, supportive measures such as topical therapy should be instituted, and the patient should be reassessed weekly. Encorafenib should be resumed at same dose level or at a reduced dose level when improved to Grade 0 or 1. **Uveitis including iritis and iridocyclitis:** Grade 1-3: If Grade 1 or 2 uveitis does not respond to specific (e.g. topical) ocular therapy or for Grade 3 uveitis, encorafenib should be withheld and ophthalmic monitoring should be repeated within 2 weeks. If uveitis is Grade 1 and it improves to Grade 0, then treatment should be resumed at the same dose. If uveitis is Grade 2 or 3 and it improves to Grade 0 or 1, then treatment should be resumed at a reduced dose. If not improved within 6 weeks, ophthalmic monitoring should be repeated and encorafenib should be permanently discontinued. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued and a follow up with ophthalmologic monitoring should be performed. **QTc Prolongation:** QTcF > 500 ms and change ≤ 60 ms from pre-treatment value: Encorafenib should be withheld (see monitoring in section 4.4 of the full SmPC). Encorafenib should be resumed at a reduced dose when QTcF ≤ 500 ms. Encorafenib should be discontinued if more than one recurrence. - QTcF > 500 ms and increased by > 60 ms from pre-treatment values: Encorafenib should be permanently discontinued (see monitoring in section 4.4 of the full SmPC). **Liver laboratory abnormalities:** Grade 2 (aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 3x ≤ 5x upper limit of normal (ULN)): Encorafenib / Binimetinib should be maintained. If no improvement within 4 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to pretreatment/baseline levels and then resumed at the same dose. / If no improvement within 2 weeks, binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, and then resumed at the same dose. - First occurrence of Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN): Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - First occurrence of Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN): Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. Or, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN): It should be considered to permanently discontinue encorafenib / binimetinib. - Recurrent Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN): Encorafenib / Binimetinib should be permanently discontinued. **Ocular events:** Symptomatic retinal pigment epithelial detachments (RPED) (Grade 2 or 3): Binimetinib should be withheld for up to 2 weeks and ophthalmic monitoring should be repeated including visual acuity assessment. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at same dose. If improved to Grade 2, binimetinib should be resumed at a lower dose. If not improved to Grade 2, binimetinib should be permanently discontinued. - Symptomatic RPED (Grade 4) associated with reduced visual acuity (Grade 4): Binimetinib should be permanently discontinued. - Retinal vein occlusion (RVO): Binimetinib should be permanently discontinued. **Cardiac events:** Grade 2 Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease or asymptomatic, absolute decrease in LVEF of greater than 10 % from baseline that is below lower limit of normal (LLN): LVEF should be evaluated every 2 weeks. If asymptomatic: Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. Binimetinib should be resumed at a reduced dose if all of the following are present within 4 weeks: LVEF is at or above the LLN. Absolute decrease from baseline is 10 % or less. If the LVEF does not recover within 4 weeks, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 3 or 4 LVEF decrease or symptomatic left ventricular dysfunction (LVD): Binimetinib should be permanently discontinued. LVEF should be evaluated every 2 weeks until recovery. **Rhabdomyolysis/Creatine phosphokinase (CK) elevation:** Grade 3 (CK > 5 - 10x upper limit of normal (ULN)) asymptomatic: Binimetinib dose should be maintained and it should be ensured that patient is adequately hydrated. - Grade 4 (CK > 10x ULN) asymptomatic: Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1. It should be ensured that patient has adequate hydration. - Grade 3 or grade 4 (CK > 5x ULN) with muscle symptoms or renal impairment: Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1. If resolved within 4 weeks, binimetinib should be resumed at a reduced dose, or Binimetinib should be permanently discontinued. **Venous thromboembolism (VTE):** Uncomplicated deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) ≤ Grade 3: Binimetinib should be withheld. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at a reduced dose, or if not improved, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 4 PE: Binimetinib should be permanently discontinued. **Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis:** Grade 2: Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at reduced dose, or if not resolved within 4 weeks, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 3 or Grade 4: Binimetinib should be permanently discontinued. * **National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for other adverse reactions:** Recurrent or intolerable Grade 2 adverse reactions / First occurrence of Grade 3 adverse reactions: Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - First occurrence of any Grade 4 adverse reaction: Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. Or, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 adverse reactions: Permanent discontinuation of encorafenib / binimetinib should be considered. - Recurrent Grade 4 adverse reactions: Encorafenib / Binimetinib should be permanently discontinued. **Duration of treatment:** Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity. **Missed doses:** If a dose of encorafenib is missed, the patient should only take the missed dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose. If a dose of binimetinib is missed, it should not be taken if it is less than 6 hours until the next dose is due. **Vomiting:** In case of vomiting after administration of encorafenib / binimetinib, the patient should not take an additional dose and should take the next scheduled dose. **Special populations: Elderly patients:** No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2 of the full SmPC). **Hepatic impairment:** Patients with mild to severe hepatic impairment may have increased encorafenib exposure (see section 5.2 of the full SmPC). Administration of encorafenib should be undertaken with caution at a dose of 300 mg once daily in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A). No dosing recommendation can be made in patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. Concerning binimetinib, no dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). As encorafenib is not recommended in patients with moderate (Child Pugh B) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C), administration of binimetinib is not recommended in these patients **Renal impairment:** No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment based on a population pharmacokinetics (PK) analysis. There are no clinical data with encorafenib in patients with severe renal impairment. Therefore, the potential need for dose adjustment cannot be determined. Encorafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2 of the full SmPC). As for binimetinib, no dose adjustment is recommended for patients with renal impairment (see section 5.2 of the full SmPC). **Paediatric population:** The safety and efficacy of encorafenib / binimetinib have not yet been established in children and adolescents. No data are available. **Method of administration:** Braftovi / Mektovi is for oral use. The capsules/tablets are to be swallowed whole with water. They may be taken with or without food. The concomitant administration of encorafenib with grapefruit juice should be avoided (see sections 4.4 and 4.5 of the full SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS: Summary of safety profile:** The safety of encorafenib (450 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 274 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the pooled Combo 450 population), based on two Phase II studies (CMEK162X2110 and CLGX818X2109) and one Phase III study (CMEK162B2301, Part 1). At the recommended dose (n = 274) in patients with unresectable or metastatic melanoma, the most common adverse reactions (>25%) occurring in patients treated with encorafenib administered with binimetinib were fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting, retinal detachment, abdominal pain, arthralgia, blood CK increased and myalgia. The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 257 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the Combo 300 population), based on the Phase III study (CMEK162B2301, Part 2). The most common adverse reactions (>25%) occurring in patients treated with encorafenib 300 mg administered with binimetinib were fatigue, nausea and diarrhoea. The encorafenib single agent (300 mg orally once daily) safety profile is based on data from 217 patients with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant melanoma (hereafter referred to as the pooled encorafenib 300 population). The most common adverse drug reactions (ADRs) (>25%) reported with encorafenib 300 were hyperkeratosis, alopecia, PPES, fatigue, rash, arthralgia, dry skin, nausea, myalgia, headache, vomiting and pruritus. **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and the following frequency 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), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Adverse reactions: Encorafenib 450 mg in combination with binimetinib (n = 274):** Neoplasms benign, malignant and unspecified: Common: cUSCC*; Basal cell carcinoma*; Skin papilloma* - **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia - **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity* - **Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral*;

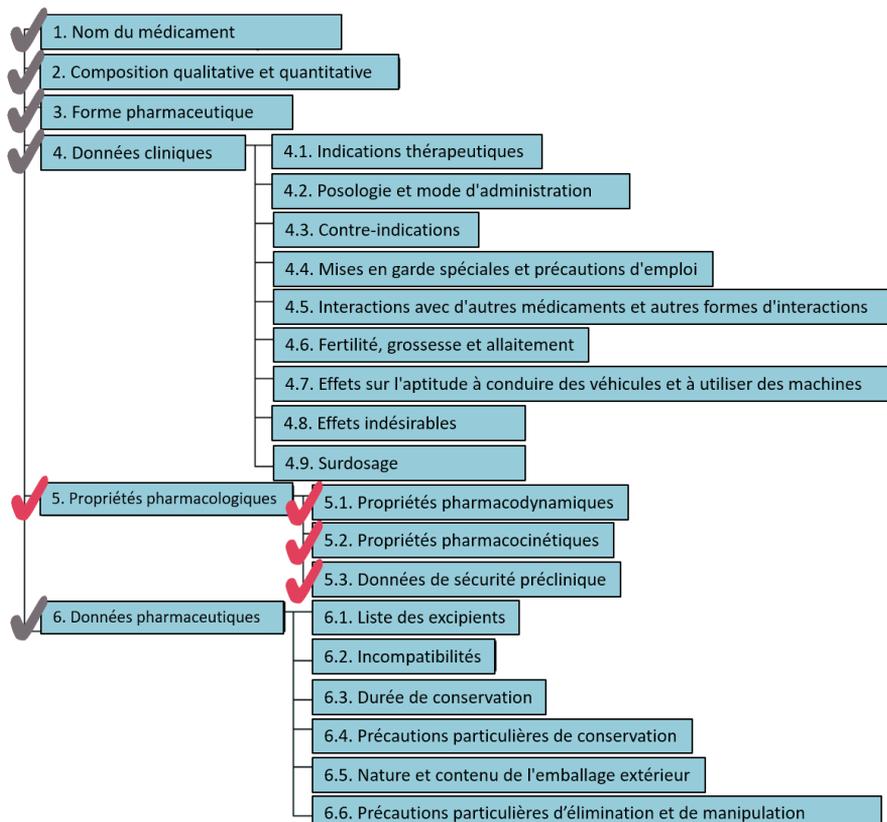
Dizziness*; Headache* - Common: Dysgeusia* - Uncommon: Facial paresis* - **Eye disorders:** Very common: Visual impairment*; RPED* - Common: Uveitis* - **Cardiac disorders:** Common: LVD^b - **Vascular disorders:** Very common: Haemorrhage*; Hypertension* - Common: VTEI - **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting*; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea* - Common: Colitis^c - Uncommon: Pancreatitis* - **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Hyperkeratosis*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*; Alopecia* - Common: Dermatitis acneiformis*; PPES; Erythema*; Panniculitis*; Photosensitivity* - **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia*; Muscular disorders/Myalgia; Pain in extremity; Back pain - Uncommon: Rhabdomyolysis - **Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure* - **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue*; Pyrexia*; Peripheral oedema^m - **Investigations:** Very common: Blood creatine phosphokinase increased; Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased*; Transaminase increased* - Common: Blood alkaline phosphatase increased; Blood creatinine increased*; Amylase increased; Lipase increased. *Composite terms which included more than one preferred term; ^a includes, but not limited to, keratoacanthoma, squamous cell carcinoma; ^b includes, but not limited to, angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis, urticaria and anaphylactic reaction; ^c includes facial nerve disorder, facial paralysis, facial palsy; ^d includes left ventricular dysfunction, ejection fraction decreased, cardiac failure and ejection fraction abnormal; ^e includes haemorrhage at various sites including cerebral haemorrhage; ^f includes, but not limited to, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, embolism, thrombophlebitis, thrombophlebitis superficial and thrombosis; ^g includes colitis, colitis ulcerative, enterocolitis and proctitis; ^h includes myalgia, muscular weakness, muscle spasm, muscle injury, myopathy, myositis; ^m includes, but not limited to, fluid retention, peripheral oedema, localised oedema. When encorafenib was used at a dose of 300 mg once daily in combination with binimetinib 45 mg twice daily (Combo 300) in study CMEK162B2301-Part 2, the frequency category was lower compared to the pooled Combo 450 population for the following adverse reactions: anemia, peripheral neuropathy, haemorrhage, hypertension, pruritus (common); and colitis, increased amylase and increased lipase (uncommon). **Description of selected adverse reactions: Cutaneous malignancies: Cutaneous squamous cell carcinoma:** In the pooled Combo 450 population, cUSCC including keratoacanthomas was observed in 3.3% (9/274) of patients. The median time to onset of the first event of cUSCC (all grades) was 6.5 months (range 1.0 to 22.8 months). In the pooled encorafenib 300 population, cUSCC was reported in 7.4% (16/217) patients. For patients in the Phase III study (CMEK162B2301) who developed cUSCC, the median time to onset of the first event of cUSCC (all grades) was 2.3 months (range 0.3 to 12.0 months). **New primary melanoma:** In the pooled encorafenib 300 population, new primary melanoma events occurred in 4.1% of patients (9/217) and was reported as Grade 1 in 1.4% (3/217) of patients, Grade 2 in 2.1% (4/217) of patients, Grade 3 in 0.5% (1/217) of patients and Grade 4 in 0.5% (1/217) of patients. **Ocular events:** In the pooled Combo 450 population, uveitis was reported in 4.4% (12/274) of patients, and was Grade 1 in 0.4% (1/274), Grade 2 in 3.6% (10/274) and Grade 3 in 0.4% (1/274). Visual impairment, including blurred vision and reduced visual acuity, occurred in 21.5% (59/274) of patients. Uveitis and visual impairment were generally reversible. RPED occurred in 29.6% (81/274) of patients, most of them had Grade 1-2 and 1.8% (5/274) had Grade 3 events. RPED was Grade 1 (asymptomatic) in 21.2% (58/274) of patients, Grade 2 in 6.6% (18/274) of patients and Grade 3 in 1.8% (5/274) of patients. Most events were reported as retinopathy, retinal detachment, subretinal fluid, macular oedema, and chorioretinopathy and led to dose interruptions or dose modifications in 4.7% (13/274) of patients. The median time to onset of the first event of RPED (all grades) was 1.5 month (range 0.03 to 17.5 months). In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, RPED was observed in 12.5% (32/257) of patients with 0.4% (1/257) Grade 4 event. **Left ventricular dysfunction:** LVD was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients. In the pooled Combo 450 population, LVD was reported in 8.4% (23/274) of patients. Grade 3 events occurred in 1.1% (3/274) of patients. LVD led to treatment discontinuation in 0.4% (1/274) of patients and led to dose interruptions or dose reductions in 6.6% (18/274) of patients. The median time to first occurrence of LVD (any grade) was 4.4 months (range 0.03 to 21.3 months) in patients who developed an LVEF below 50%. The mean LVEF value dropped by 5.9% in the pooled Combo 450 population, from a mean of 63.9% at baseline to 58.1%. LVD was generally reversible following dose reduction or dose interruption. **Haemorrhage:** Haemorrhagic events were observed in 17.9% (49/274) of patients in the pooled Combo 450 population. Most events were Grade 1 or 2 (14.6%) and 3.3% were Grade 3-4 events. Few patients required dose interruptions or dose reductions (0.7% or 2/274). Haemorrhagic events led to discontinuation of treatment in 1.1% (3/274) of patients. The most frequent haemorrhagic events were haematuria in 3.3% (9/274) of patients, rectal haemorrhage in 2.9% (8/274) and haematochezia in 2.9% (8/274) of patients. Fatal gastric ulcer haemorrhage, with multiple organ failure as a concurrent cause of death, occurred in one patient. Cerebral haemorrhage was reported in 1.5% (4/274) of patients, with fatal outcome in 3 patients. All events occurred in the setting of new or progressive brain metastases. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, haemorrhagic events were observed in 6.6% (17/257) of patients and were Grade 3-4 in 1.6% (4/257) of patients. Hypertension: Hypertension was reported when encorafenib was used in combination with binimetinib in melanoma patients. New onset elevated blood pressure or worsening of pre-existing hypertension were reported in 11.7% (32/274) of patients treated with the Combo 450. Hypertension events were reported as Grade 3 in 5.5% (15/274) of patients, including hypertensive crisis (0.4% (1/274)). Hypertension led to dose interruption or adjustment in 2.9% of patients. Hypertensive adverse reactions required additional therapy in 8.0% (22/274) of patients. **Venous thromboembolism:** VTE was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients. In patients treated with Combo 450, VTE occurred in 4.7% (13/274) of patients, including 2.2% (6/274) of patients who developed pulmonary embolism. In the pooled Combo 450 population, VTE was reported as Grade 1 or 2 in 3.6% (10/274) of patients and Grade 3 or 4 in 1.1% (3/274) of patients. VTE led to dose interruptions or dose modifications in 1.1% (3/274) patients and to additional therapy in 4.7% (13/274) of patients. **Pancreatitis:** In the pooled Combo 450 population, pancreatic enzyme elevation, mostly asymptomatic, was reported. Amylase and lipase elevations were reported in 3.3% (9/274) and 5.1% (14/274) of patients, respectively. Pancreatitis was reported in 0.7% (2/274) of patients. Both patients experienced Grade 3 events. Pancreatitis led to dose interruption in (0.4% (1/274) of patients. **Dermatologic reactions: Rash:** In the pooled Combo 450 population, rash occurred in 19.7% (54/274) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 0.7% (2/274) of patients. Rash led to discontinuation in 0.4% (1/274) patients and to dose interruption or dose modification in 1.1% (3/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, rash was reported in 43.3% (94/217) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 4.6% (10/217) of patients. Rash led to discontinuation in 0.5% (1/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 7.4% (16/217) of patients. **Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES):** PPES was reported in 6.2% (17/274) of patients in the pooled Combo 450 population. All the PPES adverse reactions were either Grade 1 (3.3%) or Grade 2 (2.9%). Dose interruption or dose modification occurred in 1.1% (3/274) of patients. In the Combo 300 arm in Part 2 of the pivotal study, PPES was observed in 3.9% (10/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, PPES was reported in 51.6% (112/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 12.4% (27/217) of patients, Grade 2 in 26.7% (58/217) and Grade 3 in 12.4% (27/217) of patients. PPES led to discontinuation in 4.1% (9/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 23.0% (50/217) of patients. **Dermatitis acneiform:** Dermatitis acneiform was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib. In patients treated with Combo 450, dermatitis acneiform occurred in 4.4% (12/274) of patients, was Grade 1 and 2 and no event led to treatment discontinuation. Dose modification was reported in 0.7% (2/274) of patients. **Photosensitivity:** In the pooled Combo 450 population, photosensitivity was observed in 4.0% (11/274) of patients. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 reported in 0.4% (1/274) of patients and no event led to discontinuation. Dose interruption or dose modification was reported in 0.4% (1/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, photosensitivity was reported in 4.1% (9/217) of patients. All events were Grade 1-2. No event required discontinuation, dose modification or interruption. **Facial paresis:** In the pooled Combo 450 population, facial paresis occurred in 0.7% (2/274) of patients including Grade 3 in 0.4% (1/274) of patients. The events were reversible, and no event led to treatment discontinuation. Dose interruption or modification was reported in 0.4% (1/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, facial paresis was observed in 7.4% (16/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 2.3% (5/217); Grade 2 in 3.7% (8/217) and Grade 3 in 1.4% (3/217) of patients. The median time to onset of the first event of facial paresis was 0.3 months (range 0.1 to 12.1 months). Facial paresis was generally reversible and led to treatment discontinuation in 0.9% (2/217). Dose interruption or modification was reported in 3.7% (8/217) and symptomatic treatment including corticosteroids was reported in 5.1% (11/217) of patients. **CK elevation/rhabdomyolysis:** CK elevation and rhabdomyolysis occurred when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients. In the pooled Combo 450 population, mostly mild asymptomatic blood CK elevation was reported in 27.0% (74/274) of patients. The incidence of Grade 3 or 4 adverse reactions was 5.8% (16/274). The median time to onset of the first event was 2.7 months (range: 0.5 to 17.5 months). Rhabdomyolysis was reported in 0.4% (1/274) of patients treated with encorafenib in combination with binimetinib. In this patient, rhabdomyolysis was observed with concomitant symptomatic Grade 4 CK elevation. **Renal dysfunction:** In the pooled Combo 450 population, mild, mostly Grade 1, asymptomatic blood creatinine elevation was noted in 6.2% (17/274) of patients treated with the Combo 450 mg. The incidence of Grade 3 or 4 elevation was 0.7% (2/274). Renal failure events, including acute kidney injury and renal impairment, were reported in 3.3% (9/274) patients treated with encorafenib and binimetinib with Grade 3 or 4 events in 2.2% (6/274) of patients. Renal failure was generally reversible with dose interruption, rehydration and other general supportive measures. **Liver laboratory abnormality:** The incidences of liver laboratory abnormalities reported in the pooled Combo 450 population are listed below: Increased transaminases: 15.7% (43/274) overall - Grade 3-4: 5.5% (15/274) / Increased GGT: 14.6% (40/274) overall - Grade 3-4: 8.4% (23/274). In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, the incidence of liver laboratory abnormalities was: Increased transaminases: 13.2% (34/257) / Increased GGT: 14.0% (36/257) overall - Grade 3-4: 4.7% (12/257). **Gastrointestinal disorders:** In the pooled Combo 450 population, diarrhoea was observed in 38% (104/274) of patients and was Grade 3-4 in 3.3% (9/274) patients. Diarrhoea led to treatment discontinuation in 0.4% of patients and to dose interruption or dose modification in 4.4% of patients. Constipation occurred in 24.1% (66/274) of patients and was Grade 1 or 2. Abdominal pain was reported in 27.4% (75/274) of patients and was Grade 3 in 2.6% (7/274) patients. Nausea occurred in 41.6% (114/274) with Grade 3 or 4 observed in 2.6% (7/274) of patients. Vomiting occurred in 28.1% (77/274) of patients with Grade 3 or 4 reported in 2.2% (6/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, nausea was observed in 27.2% (70/257) of patients and was Grade 3 in 1.6% (4/257) of patients. Vomiting occurred in 15.2% (39/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. Diarrhoea occurred in 28.4% (73/257) of patients with Grade 3 reported in 1.6% (4/257) of patients. Gastrointestinal disorders were typically managed with standard therapy. **Anaemia:** In the pooled Combo 450 population, anaemia was reported in 19.7% (54/274) of patients; 4.7% (13/274) patients had a Grade 3 or 4. No patients discontinued treatment due to anaemia, 1.5% (4/274) required dose interruption or dose modification. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, anaemia was observed in 9.7% (25/257) of patients with Grade 3-4 reported in 2.7% (7/257) patients. **Headache:** In the pooled Combo 450 population, headache occurred in 21.5% (59/274) of patients, including Grade 3 in 1.5% (4/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, headache was reported in 12.1% (31/257) of patients and was Grade 3 in 0.4% (1/257) of patients. Fatigue: In the pooled Combo 450 population, fatigue occurred in 43.8% (120/274) of patients including Grade 3 in 2.9% (8/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, fatigue was observed in 33.5% (86/257) of patients with 1.6% (4/257) Grade 3-4 events. **Special populations: Elderly:** In patients treated with Combo 450 (n = 274), 194 patients (70.8%) were <65 years old, 65 patients (23.7%) were 65-74 years old and 15 patients (5.5%) were aged > 75. No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients (≥ 65) and younger patients. The proportions of patients experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) were similar in patients aged <65 years and those aged ≥65 years. The most common AEs reported with a higher incidence in patients aged ≥ 65 years compared to patients aged < 65 years included diarrhoea, pruritus, GGT and blood phosphatase alkaline elevation. **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: Belgium: Federal Agency of Drugs and Health Products, Vigilance Division, Eurostation II Victor Hortae Place 40/40; B-1060 Brussels; Postbus 97 B-1000 Brussels Madou; Web Site: www.fagg.be; Email: adversedrugreactions@fagg-afmps.be; Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX; Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87; 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>; **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pierre Fabre Médicament, 45 place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt France. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** Braftovi 50 mg hard capsules: EU/1/18/1314/001 28 hard capsules, EU/1/18/1314/003 112 hard capsules; Braftovi 75 mg hard capsules: EU/1/18/1314/002 42 hard capsules, EU/1/18/1314/004 168 hard capsules; Mektovi 15 mg film-coated tablets: EU/1/18/1315/001 84 film-coated tablets, EU/1/18/1315/002 168 film-coated tablets. **STATUS OF DELIVERY:** Medicine subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** August 2021. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Visite guidée du RCP *4^e partie*

Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé
 des Caractéristiques du Produit:
 gros plan sur la section 5 du RCP, consacrée
 aux propriétés pharmacologiques



Nous voici, à présent, dans la 4^{ème} et dernière étape de cette visite guidée du RCP. La dernière section qu'il nous reste à parcourir, est consacrée aux propriétés pharmacologiques du médicament et est subdivisée en 3 sous-sections standard, tel qu'illustré dans l'architecture générale du RCP ci-dessous.



Les propriétés pharmacologiques des médicaments sont décrites à travers les données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique, auxquelles il faut ajouter les données de sécurité préclinique et qui pourraient être pertinentes pour le prescripteur. Pour rappel, la **pharmacodynamie** appliquée à la clinique est l'étude des **effets d'un médicament sur l'organisme**. Elle est complémentaire de la pharmacocinétique qui explore les **effets de l'organisme sur les médicaments**. Un effet peut être décrit par son **intensité**, son **déla****i d'apparition** et sa **durée**. La pharmacodynamie peut s'intéresser aux **effets bénéfiques** mais aussi aux **effets indésirables ou toxiques**.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Cette section fournit des informations claires et concises pertinentes

aux professionnels de la santé concernant la ou les indications thérapeutiques approuvées, des données de sécurité clinique spécifiques ainsi que des données cliniques pertinentes dans des populations particulières (par exemple, les enfants ou les personnes âgées). Elle est régulièrement mise à jour lorsque de nouvelles informations sont disponibles, en particulier en ce qui concerne les informations pédiatriques.

Par ailleurs, les rapports publics d'évaluation (appelés «EPAR» pour *European Public Assessment Report*) fournissent des informations détaillées sur les médicaments et sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments, qui publie des informations détaillées sur les médicaments évalués par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

1) Groupe pharmacothérapeutique et code ATC

Le Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (en anglais: *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System*) est utilisé pour classer les médicaments. C'est le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui le contrôle. Dans le système de classification ATC de l'OMS (www.whocc.no),

les médicaments sont divisés en différents groupes en fonction de l'organe et du système sur lesquels ils agissent et de leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques.

La section 5.1 va dès lors inclure le sous-groupe thérapeutique (2^e niveau) avec le sous-groupe pharmacologique (3^e niveau) ou bien avec le sous-groupe chimique (4^e niveau), comme l'illustrent les exemples ci-dessous:

2) Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La description du mécanisme d'action avec, le cas échéant, les informations sur les effets pharmacologiques, pertinents pour les professionnels de la santé, ainsi que l'(les) indication(s) approuvée(s), l'(les) effet(s) indésirable(s) potentiel(s) se fera au moyen des seules conclusions d'études non cliniques susceptibles d'être intéressantes.

Par exemple, pour un «*Principe actif X 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion*», on pourra lire:

Mécanisme d'action: «*La substance active X se lie au facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le principal moteur de la vasculogenèse et de l'angiogenèse, et inhibe ainsi la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la*

surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF régresse la vascularisation des tumeurs, normalise la vascularisation tumorale restante et inhibe la formation de nouvelles vascularisations tumorales, inhibant ainsi la croissance tumorale.»

Effets pharmacodynamiques: «*L'administration de la substance active X ou de son anticorps murin parental à des modèles de xénogreffe de cancer chez la souris nude a entraîné une activité antitumorale étendue dans les cancers humains, notamment du côlon, du sein, du pancréas et de la prostate. La progression de la maladie métastatique a été inhibée et la perméabilité microvasculaire a été réduite.*»

3) Efficacité et sécurité cliniques

Dans cette rubrique, le RCP fournit un résumé concis des résultats concernant les critères d'évaluation prédéfinis ou les résultats cliniques des principaux essais qui appuient les indications approuvées, y compris la description des principales caractéristiques de la population de patients étudiée. Les résultats de ces études doivent être statistiquement convaincants et cliniquement pertinents pour fournir le critère d'évaluation principal (obligatoire), le(s) critère(s) secondaire(s) (au cas par cas) et les analyses en sous-groupe ou post-hoc (exceptionnel).

Pour les vaccins COVID-19, cette section va résumer les données les plus pertinentes issues des études cliniques du dossier soumis par les fabricants à l'EMA et qui ont fait l'objet de l'évaluation en vue de leur approbation.

4) Population pédiatrique

Les résultats de toutes les études pharmacodynamiques (cliniquement pertinentes) ou d'efficacité menées chez les enfants sont présentés par âge ou par sous-ensemble pertinent. Si les

Produit médicamenteux		Substance active X 1 mg comprimés	Substance active X 75 mg poudre et solvant pour solution pour nébuliseur	Vaccin X suspension pour injection
Code ATC		N04BD02	J01DF01	J07BX03
Groupe pharmacothérapeutique	2 ^{ème} niveau	Médicaments anti-parkinsoniens	Antibactériens à usage systémique	Vaccins
	Avec 3 ^{ème} niveau		Autres antibiotiques bêta-lactames	Autres vaccins viraux
	Ou avec 4 ^{ème} niveau	Inhibiteurs de la monoamine oxydase B		

Le code ATC «J07BX03» est celui des vaccins COVID-19, convenu en octobre 2020, lors de la réunion du groupe de travail international de l'OMS en la matière.

données sont considérées comme non concluantes, cela sera spécifiquement indiqué.

S'il n'y a pas d'indication autorisée dans la population pédiatrique ou le sous-ensemble pédiatrique, cela sera précisé avec un renvoi à la section 4.2 (Posologie et mode d'administration) et, le cas échéant, à la section 4.3 (Contre-indications).

Les informations sont mises à jour lorsque de nouvelles informations pertinentes sont disponibles. Par exemple, les résultats des études de confirmation vont remplacer ceux des études exploratoires.

5) Cas particulier de l'autorisation de mise sur le marché «conditionnelle»

Dans le cas des vaccins COVID-19, les RCP contiennent la mention suivante: **«Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.»**

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Cette rubrique fournit les propriétés pharmacocinétiques de la ou des substances actives pertinentes pour la dose recommandée, le dosage et la formulation pharmaceutique commercialisée. Si ceux-ci ne sont pas disponibles, les résultats obtenus avec d'autres voies d'administration, d'autres formes pharmaceutiques ou posologies peuvent être renseignés comme alternative.

Des valeurs moyennes avec une mesure de la variabilité seront données pour les paramètres pharmacociné-



tiques primaires de base (par exemple, la biodisponibilité, la clairance et la demi-vie).

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) d'«ADME», c'est-à-dire d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination y sont présentées, après une introduction générale mentionnant, le cas échéant,

- Si le médicament est une pro-drogue.
- S'il y a des métabolites actifs.
- La chiralité, la solubilité.
- La population dans laquelle les données PK ont été obtenues, etc.

1) Absorption

L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. L'absorption d'un médicament est déterminée par ses propriétés physico-chimiques, sa formulation galénique et sa voie d'administration, d'où la mention des précisions suivantes dans le RCP:

- Absorption complète ou incomplète.
- Biodisponibilité absolue et/ou relative.
- Tmax.

- Influence de la nourriture.
- Effet de premier passage.
- Implication des protéines de transport.
- Biodisponibilité systémique en cas de médicament appliqué localement.
- Informations sur le site d'absorption dans le tractus gastro-intestinal si disponibles (peut être important pour l'administration par sonde d'alimentation entérale).

Le Tmax est le temps d'atteinte de la concentration maximale Cmax; en général, Tmax et Cmax sont en relation inverse. Un Tmax petit signifie une absorption rapide et complète entraînant une Cmax élevée.

Par exemple, pour des médicaments hypnotiques, on recherchera un Tmax court. Un Tmax grand peut aussi indiquer une résorption plus étalée du médicament dans le tube digestif et donc plus sujette aux effets de l'alimentation.

2) Distribution

La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Les données en lien avec la distribution incluent:

- La liaison aux protéines plasmatiques (influence la durée d'action du médicament).
- Le volume de distribution (l/kg).
- Les concentrations tissulaires et/ou plasmatiques.
- L'implication des protéines de transport.

3) Métabolisme

Le métabolisme correspond à la transformation enzymatique du médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être aussi actifs que la molécule originale (p.ex.

diazépam), inactifs jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés en médicament actif dans l'organisme (p.ex. la levodopa), ou parfois toxiques.

Le RCP va informer sur:

- Le degré de métabolisme.
- Les métabolites
- L'activité des métabolites et leur contribution à l'effet et/ou à la toxicité.
- Les enzymes impliquées dans le métabolisme.
- Le site du métabolisme.
- Les résultats d'études d'interaction in vitro indiquant si le médicament peut induire/inhiber les enzymes métaboliques.

Les médicaments peuvent être métabolisés par oxydation, réduction, hydrolyse, hydratation, conjugaison, condensation ou isomérisation; quel que soit le processus, l'objectif est de rendre le médicament plus facile à excréter. Les enzymes qui interviennent dans le métabolisme sont présentes dans de nombreux tissus, mais sont généralement plus concentrées dans le foie. La vitesse de métabolisme des médicaments varie selon les patients. Certains patients métabolisent un médicament si rapidement que les taux sanguins et tissulaires thérapeutiquement efficaces ne sont pas atteints; chez d'autres, le métabolisme peut être si lent que des effets toxiques surviennent avec des doses usuelles. À l'échelle individuelle, les vitesses de métabolisme des médicaments sont sous l'influence de facteurs génétiques, d'états pathologiques concomitants (en particulier les hépatopathies chroniques et l'insuffisance cardiaque avancée) et des interactions médicamenteuses (en particulier celles impliquant l'induction ou l'inhibition du métabolisme).

4) Elimination

L'élimination des médicaments et de ses métabolites est principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire. Les informations pertinentes du RCP concernent:

- Les demi-vies d'élimination.
- La clairance totale.
- La variabilité inter et/ou intra-sujet de la clairance totale.
- Les voies d'excrétion de la substance inchangée et des métabolites, y compris la part relative de la fraction hépatique et rénale éliminée.
- L'implication des protéines de transport.

Elles sont d'intérêt pour la prescription car pour un médicament éliminé principalement par le rein, la clairance totale sera diminuée parallèlement à la baisse de la fonction rénale mais ne sera pas affectée par une insuffisance hépatique ni par les interactions médicamenteuses métaboliques.

La nature des mécanismes mis en jeu permet d'anticiper les conséquences d'altérations physio-pathologiques chez le patient. Ainsi, la clairance hépatique d'un médicament pourra être modifiée ou non selon le type d'atteinte hépatique (p.ex. modification du débit sanguin en cas d'hypertension portale, destruction des hépatocytes lors d'une hépatite...).

Des indices physiologiques peuvent être utilisés pour adapter la posologie s'ils sont reliés à la clairance du médicament. Ainsi, la clairance des aminosides dépend de la filtration glomérulaire et sera donc diminuée parallèlement à l'altération de la clairance de la créatinine.

5) Linéarité ou non-linéarité de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'un médicament est dite linéaire si les paramètres pharmacocinétiques ne varient pas

avec la dose. C'est le cas de la majorité des médicaments.

Dans le cadre d'une cinétique linéaire, l'évolution des concentrations du médicament est prévisible pour tout schéma posologique, à condition bien sûr qu'aucun événement intercurrent ne vienne modifier les paramètres individuels.

Les médicaments dont la pharmacocinétique n'est pas linéaire sont difficiles à manier car les modifications de posologie s'accompagnent de variations imprévisibles des concentrations. La non-linéarité des cinétiques résulte le plus souvent de la saturation de l'un des processus pharmacocinétiques (ex. phénytoïne et saturation du métabolisme).

6) Caractéristiques dans des groupes spécifiques

Les variations cliniquement pertinentes dans la pharmacocinétique par rapport à des facteurs tels que l'âge, le poids, le genre, le tabagisme, une insuffisance rénale ou hépatique (y compris le degré d'insuffisance) seront également mentionnées. Dans ce cas, elles sont décrites en termes quantitatifs avec renvoi à la rubrique 4.2 (Posologie et mode d'administration), le cas échéant.

Enfin, d'autres informations pourront compléter cette section, telles que la relation entre dose/concentration/paramètre pharmacodynamique et effet avec une description de la population étudiée, ainsi que les résultats des études pharmacocinétiques dans les différents groupes d'âge pédiatriques avec une comparaison avec les adultes si disponibles.

5.3. Données de sécurité préclinique

Cette section fournit des informations sur tous les résultats des essais non cliniques qui pourraient être pertinents

pour le prescripteur et qui ne sont pas déjà mentionnées dans d'autres sections du RCP.

Ces données additionnelles peuvent concerner la pharmacologie de sécurité, la toxicologie, la génotoxicité, le potentiel cancérigène, la reproduction et le développement ou encore sur les données de sécurité sur des animaux juvéniles.

Le mot de la fin

Après quatre mois, cette visite guidée du RCP s'achève. Le plan et contenu de chaque étape a été rédigé sur base d'une série de présentations faisant partie d'une formation offerte par l'Agence européenne des médicaments et qui sont publiquement accessibles sur son site. Tout comme les ajouts de certaines définitions qui ont été repris d'autres sites, ils sont référencés ici:

- www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics
- www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/how-prepare-review-summary-product-characteristics#training-presentations-section
- www.pharmacomedicale.org
- www.msmanuals.com/fr/professional



Si vous avez complété le quiz en ligne sur www.semper.lu/fr/2109-regulatory, vous pouvez vérifier vos réponses ci-dessous. Les participants seront contactés personnellement.

Vous n'avez pas eu l'occasion de compléter le quiz et vous souhaitez quand même être invité à une visite guidée personnalisée des nouveaux locaux de la DPM, avec remise d'un certificat de formation? Alors envoyez un email à dpm@semper.lu pour recevoir votre invitation.

1. Pourquoi le RCP est-il une source d'information essentielle sur un médicament ?

- ✓ Il fait partie intégrante de l'autorisation de mise sur le marché
- ✓ Les informations fournies dans le RCP sont validées par les autorités compétentes
- ✓ Les informations tenues à jour
- ✓ C'est le document de base pour la préparation de la notice patient et de la publicité
- ✓ Il contient des informations scientifiques fondées sur des preuves
- ✓ C'est un document légal

2. Où peut-on trouver des informations sur la composition du médicament ?

- ✗ Rubrique 1 «Nom du médicament»
- ✓ Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- ✗ Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»
- ✓ Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- ✓ Rubrique 6.1 «Liste des excipients»

3. Où peut-on trouver des informations sur l'apparence du médicament?

- ✓ Rubrique 1 «Nom du médicament»
- ✓ Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- ✓ Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»

- ✓ Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- ✓ Rubrique 6.6 «Précautions particulières à prendre pour l'élimination d'un médicament usagé ou des déchets dérivés de ce médicament et autre manipulation du produit»

4. Où peut-on trouver des informations sur l'efficacité ?

- ✓ Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- ✗ Rubrique 4.7 «Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines»
- ✗ Rubrique 4.8 «Effets indésirables»
- ✓ Rubrique 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques»

5. Quel type d'informations de sécurité peut-on trouver dans le RCP ?

- ✓ Des informations sur les situations dans lesquelles le produit ne doit pas être utilisé pour des raisons de sécurité sont données dans la rubrique 4.3 «Contre-indications»
- ✓ Des informations sur les risques spécifiques sont données dans la section 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- ✓ Des informations sur les interactions sont fournies à la rubrique 4.5 «Interactions avec des médicaments»
- ✓ Des informations sur les informa-

tions de sécurité concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse sont indiquées dans la rubrique 4.6 «Grossesse, fertilité et allaitement»

- ✓ Les effets indésirables des médicaments sont décrits à la rubrique 4.8 «Effets indésirables»

6. Où peut-on trouver des informations sur la surveillance de la sécurité ?

- ✗ Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- ✓ Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- ✓ Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- ✓ Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- ✓ Rubrique 4.5 «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»

7. Où trouver une recommandation de dose pour un patient individuel (par exemple, un patient souffrant d'insuffisance rénale) ?

- ✗ Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- ✓ Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- ✓ Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- ✓ Rubrique 5.2 «Propriétés pharmacocinétiques»

▼ 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 in 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 75 mg solution for injection in pre-filled syringe. **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 75 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each pre-filled syringe contains 75 mg risankizumab in 0.83 mL solution. Risankizumab is a humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody selective to the interleukin (IL)-23 protein produced in Chinese Hamster Ovary cells using recombinant DNA technology. Excipients with known effect (75 mg solution for injection only): This medicinal product contains 68.0 mg sorbitol per 150 mg dose. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Solution for injection (injection). Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: The solution is colourless to yellow and clear to slightly opalescent. Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe: The solution is colourless to slightly 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). **Posology and method of administration:** Skyrizi 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:** 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. **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 risankizumab. 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:** The safety and efficacy of risankizumab in children and adolescents aged 5 to 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. **Overweight patients:** No dose adjustment is required (see section 5.2 of the SmPC). **Method of administration:** 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 75 mg solution for injection in pre-filled syringe:** Two pre-filled syringes should be injected for the full 150 mg dose. The two injections should be administered at different anatomic locations. **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. **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions for risankizumab from clinical studies (Table 1 in the SmPC) for psoriasis and psoriatic arthritis 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). **List of adverse reactions: Infections and infestations:** Very common: Upper respiratory infections² – Common: Tinea infections² – Uncommon: Folliculitis. **Nervous system disorders:** Common: Headache². **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Pruritus. **General disorders and administration site conditions:** Common: Fatigue², Injection site reactions². ²Includes: Respiratory tract infection (viral, bacterial, or unspecified), sinusitis (including acute), rhinitis, nasopharyngitis, pharyngitis (including viral), tonsillitis, laryngitis, tracheitis. ³Includes: Tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycosis, fungal skin infection. ⁴Includes: Headache, tension headache, sinus headache. ⁵Includes: Fatigue, asthenia. ⁶Includes: Injection site bruising, erythema, haematoma, haemorrhage, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling, induration, rash. **Description of selected adverse reactions: 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). **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. **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 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. **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):** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen: EU/1/19/1361/002, Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe: EU/1/19/1361/003, Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe: EU/1/19/1361/001. **On prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 11/2021. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



DÉSORMAIS APPROUVÉ POUR LE RHUMATISME PSORIASIQUE CHEZ LES ADULTES

Plus d'informations sur SKYRIZI® sur

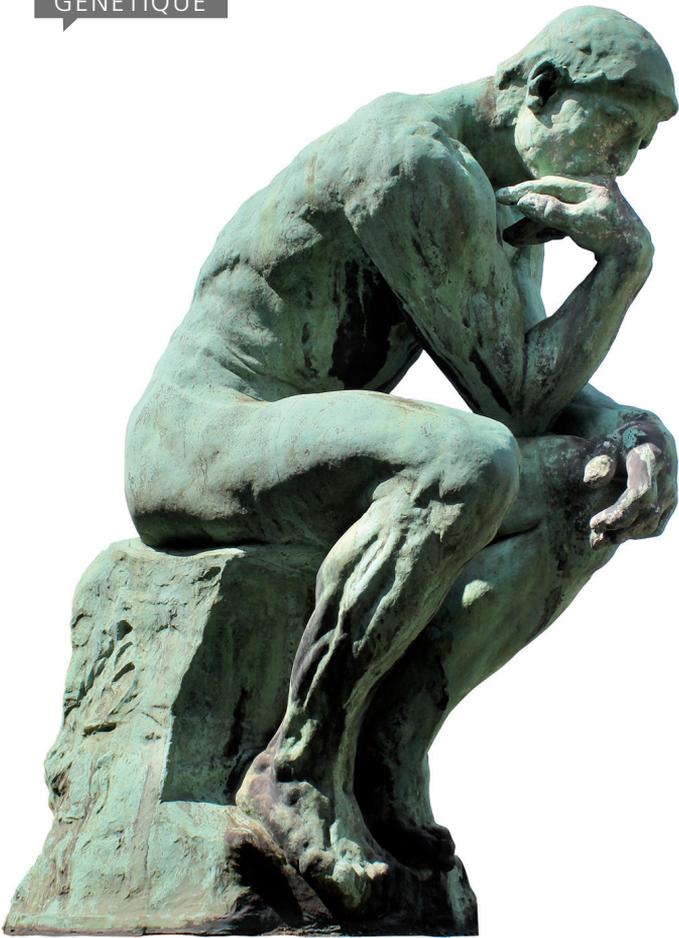



www.abbviepro.com



INDICATIONS¹

- **Psoriasis en plaques:** SKYRIZI® (risankizumab) est indiqué pour le traitement du psoriasis modéré à sévère chez les adultes pouvant bénéficier d'un traitement systémique.
- **Rhumatisme psoriasique:** SKYRIZI® (risankizumab), seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique active chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un ou plusieurs agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie.



Près d'un million d'analyses génomiques pour mieux comprendre la maladie hémorroïdaire

La publication fut aussi discrète que l'affection l'est généralement. Il reste que la méta-analyse de Zheng et al. publiée cet été dans Gut est la première études d'association à l'échelle du génome portant sur un échantillon de 944.133 individus jamais réalisée pour identifier les facteurs de risque génétiques de la maladie hémorroïdaire.

Dr E. Mertens

Les hémorroïdes sont des coussinets vasculaires anaux normaux remplis de sang à la jonction du rectum et de l'anus. On suppose que leur rôle principal chez l'homme est de maintenir la continence, mais d'autres fonctions telles que la détection de la plénitude, de la pression et la perception du contenu anal ont été suggérées, compte tenu de l'innervation sensorielle de cette zone anatomique.

La maladie hémorroïdaire (ci-après dénommée MH) se produit lorsque les hémorroïdes augmentent de volume et deviennent symptomatiques (parfois associées à des saignements rectaux et à des démangeaisons/salissures) en raison de la détérioration

ou du prolapsus du tissu conjonctif d'ancrage, de la dilatation du plexus hémorroïdal ou de la formation de caillots sanguins. Qu'en termes délicats ces choses sont dites, n'est-ce pas?

800 millions de dollars par an

La prévalence de la MH augmente avec l'âge et présente des chiffres stupéfiants dans le monde entier (jusqu'à 86% de prévalence dans certains rapports), et une grande partie des cas ne sont pas détectés car ils sont asymptomatiques ou suffisamment légers pour être traités par des médicaments de comptoir.

La MH représente un fardeau médical et socio-économique considérable, avec un coût annuel estimé à 800 millions de dollars US rien qu'aux Etats-Unis, principalement dû au grand nombre d'hémorroïdectomies réalisées chaque année.

Evolution et sédentarité

Un certain nombre de facteurs de risque de MH ont été suggérés, notamment l'acquisition de la station debout au cours de l'évolution. L'étanchéité anale assurée par le plexus hémorroïdaire pourrait s'être développée au cours de l'évolution humaine en même temps que la bipédie permanente, comme le montre la comparaison histologique de quatre mammifères différents (humain, gorille, babouin, souris).

D'autres facteurs de risque suggérés sont un mode de vie sédentaire, l'obésité, une consommation réduite de

«Les patients atteints de MH souffrent plus souvent du syndrome du côlon irritable et d'autres syndromes de dysmotilité que les témoins, comme le prouve également l'utilisation accrue de médicaments, notamment de laxatifs.»

fibres alimentaires, un temps excessif passé aux toilettes, les efforts pendant la défécation, le fait de soulever des objets lourds, la constipation, la diarrhée, le dysfonctionnement du plancher pelvien, la grossesse et l'accouchement naturel, dont plusieurs sont controversés.

La susceptibilité génétique pourrait jouer un rôle dans le développement de la MH, mais aucune étude d'association à l'échelle du génome (GWAS, *genome-wide association study*) à grande échelle pour la MH n'avait jamais été réalisée, jusqu'à la publication, cette année, de cette vaste méta-analyse d'association pangénomique sur 218.920 individus affectés et 725.213 sujets témoins d'ascendance européenne.

Les cas de MH avaient un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé, étaient significativement plus âgés et étaient plus souvent de sexe féminin que les sujets témoins, mais ces covariables n'étaient pas l'élément principal en l'occurrence.

Quels sont les nouveaux enseignements ?

Les auteurs décrivent ainsi 102 nouveaux loci de risque indépendants pour la MH qui sont fonctionnellement liés à des voies associées aux muscles lisses, au développement épithélial et endothélial et à la morphogénèse.

Ils mettent en évidence les corrélations génétiques de la MH avec plusieurs autres pathologies classées comme des affections gastro-intestinales, neuroaffectives et cardiovasculaires.

Sur la base de ces données, ils décrivent la MH comme une altération de la motilité neuromusculaire, de la contraction des muscles lisses et de l'organisation de la matrice extracellulaire.

«La MH représente un fardeau médical et socio-économique considérable, avec un coût annuel estimé à 800 millions de dollars US rien qu'aux Etats-Unis.»

Partiellement héréditaire

Les auteurs de cette énorme méta-analyse démontrent donc pour la première fois que la ME est une affection partiellement héréditaire, certes avec une héritabilité faible mais détectable estimée à 5%. Ils identifient 102 loci de risque indépendants, qui expliquent à eux seuls environ 0,9% de l'héritabilité de la MH. Cela peut sembler peu, mais il s'agit d'une magnitude similaire à la contribution génétique d'autres traits complexes courants.

Un des gènes en cause est le ELN (lead SNP rs11770437), un gène codant pour l'élastine, un composant clé des fibres élastiques qui confèrent l'élasticité aux organes et aux tissus, y compris les vaisseaux sanguins. Des mutations du gène ELN causent la cutis laxa, une maladie dans laquelle le dysfonctionnement de l'élastine interfère avec la formation de fibres élastiques, affaiblissant ainsi le tissu conjonctif de la peau et des vaisseaux sanguins. Le gène ELN a également été impliqué dans la maladie diverticulose, ou encore dans la formation de vergetures.

Motilité intestinale

Plusieurs observations établissent aussi une corrélation entre motilité intestinale et physiopathologie de la MH dans cette étude. Les patients atteints de MH souffrent plus souvent du syndrome du côlon irritable et d'autres syndromes de dysmotilité que les témoins, comme le prouve également l'utilisation accrue de médicaments, notamment de laxatifs. La corrélation peut être génétique, mais étant donné le rôle important de l'axe

intestin-cerveau dans le côlon irritable et d'autres maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, il est possible que les corrélations observées pour l'anxiété, la dépression et d'autres traits neuroaffectifs puissent médier les effets du risque génétique, du moins en partie, par des mécanismes similaires impliquant également la motilité intestinale.

Système vasculaire et circulatoire

Fait intéressant: un risque accru de maladie coronarienne a été signalé chez les patients atteints de MH dans certaines études. Ceci a été confirmé dans des analyses croisées, parmi des centaines d'autres associations de magnitude similaire. Ainsi, si l'on analyse les groupes sanguins ABO, on peut détecter un risque accru de MH chez les porteurs du type O, lequel a déjà été signalé comme protecteur pour la coronaropathie, bien qu'il prédispose également à l'hypertension.

Au final ?

En résumé, ces données apportent certes un nouvel éclairage important sur la pathogénèse de la MH. Cela ouvre la voie à des analyses de suivi plus détaillées, qui pourraient peut-être un jour - hypothétique - être exploitées pour l'adoption de mesures préventives basées sur le calcul des prédispositions individuelles. On peut en tout cas... y penser. ■

Référence principale:
Genome-wide analysis of 944 133 individuals provides insights into the etiology of haemorrhoidal disease. Zheng T, et al. Gut 2021;70:1538-1549

Drovelis[®], une innovation en contraception grâce à l'association de l'œstrogène naturel estrétol et de drospirénone

D'après les études, ce que les femmes attendent d'un contraceptif, c'est non seulement qu'il prévienne la grossesse mais qu'il ait également le minimum d'effets indésirables. Les effets indésirables sont ainsi la principale cause d'arrêt de la pilule (contraceptive)¹. En particulier, les femmes sont très préoccupées par le risque de thromboembolie veineuse (TEV). Dans le passé, une diminution de la dose de l'œstrogène synthétique éthinyloestradiol (EE) présent dans la pilule a déjà permis de réduire ce risque.

Mais les pilules contraceptives actuelles à base d'EE induisent encore un risque très faible, qui est variable en fonction du type de progestatif utilisé. En vue de réduire davantage ce risque, l'utilisation d'œstrogènes naturels suscite l'intérêt depuis un certain temps². Les saignements irréguliers ou intercurrents semblent être une autre source majeure de préoccupation des femmes en matière de contraception². La recherche de nouveaux contraceptifs caractérisés par un bon équilibre entre œstrogènes et progestatifs semble donc essentielle. Depuis peu, Drovelis[®], une nouvelle pilule contraceptive combinant 14,2 mg d'estétrol et 3 mg de drospirénone³, est disponible en UE. Le 1^{er} octobre 2021, les principaux résultats des études de phases 2 et 3 évaluant cette nouvelle pilule ont été présentés par divers orateurs internationaux du monde académique au cours du congrès Side to Side, organisé à Athènes par Gedeon Richter en collaboration avec la Société hellénique d'obstétrique et gynécologie.

Propriétés uniques de l'estétrol, l'un des œstrogènes naturellement présents chez l'être humain

L'estétrol, également appelé «E4», est unique dans le sens où il est exclusivement produit dans le foie du fœtus pendant la grossesse. Dès la 9^e semaine, on en retrouve ainsi des quantités croissantes dans l'urine de la mère⁴⁻⁶.

L'E4 est le premier et le seul NEST (*Native Estrogen with Selective action in Tissues*, œstrogène naturel à action tissulaire sélective) ayant été identifié: contrairement aux autres œstrogènes tels que l'EE et l'œstradiol (E2), l'E4 active les récepteurs à œstrogènes (RE) d'une manière très sélective. Comme les autres œstrogènes, il active les RE α nucléaires et exerce ainsi une activité œstrogénique favorable sur le vagin, l'endomètre, l'os et le système cardiovasculaire. Cependant, contrairement aux autres œstrogènes, l'E4 bloque les RE membranaires. Il exerce ainsi des effets minimes sur le foie ou le tissu osseux. Son mécanisme d'action sur les récepteurs RE α membranaires est très complexe et dans certains types de voies de transduction de signal, il peut également être un faible activateur de la voie de signalisation liée aux récepteurs membranaires⁷⁻⁸.

Contrairement aux autres œstrogènes, l'E4 n'a aucun métabo-

lite actif et il n'est pas métabolisé par les principales enzymes du cytochrome P450, ce qui diminue le risque d'interactions médicamenteuses^{5,9}. De plus, il n'y a aucune liaison spécifique à la SHBG (*Sex Hormone Binding Globuline*, globuline se liant aux hormones sexuelles)^{5,10} et 70% de la quantité totale d'E4 présente dans la circulation reste donc biologiquement active. Sa demi-vie est de 24 à 32 heures, alors qu'elle est de respectivement 3,6 et 20 heures pour l'E2 et l'EE^{10,11}.

L'association estétrol/drospirénone, une contraception aux effets métaboliques et hémostatiques minimes

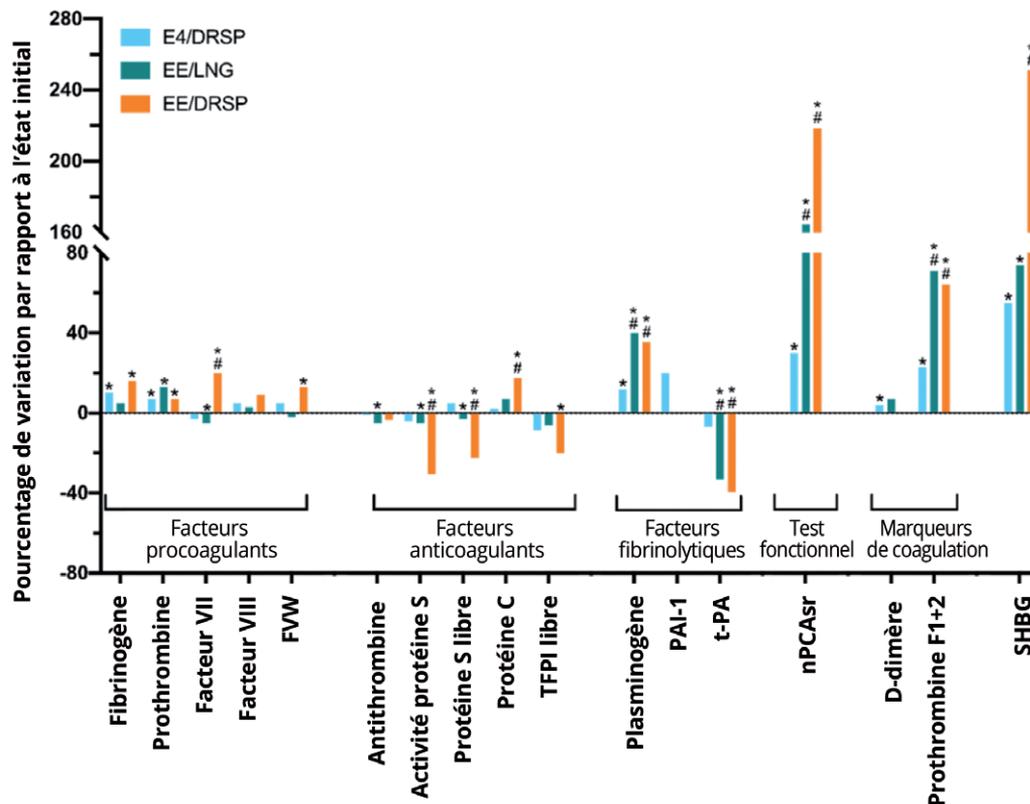
L'effet de l'association estétrol (monohydrate)/drospirénone (E4/DRSP) sur l'ovulation a été évalué au cours d'une étude de phase 2 ayant comparé l'administration de 15 mg d'E4/3 mg de DRSP (n=41) et l'administration de 20 μ g d'EE/3 mg de DRSP (n=41)¹². L'étude a démontré que l'association E4/DRSP induisait une aussi bonne inhibition de l'activité ovarienne que la combinaison EE/DRSP, et qu'elle inhibait l'ovulation chez toutes les femmes. Après l'arrêt du traitement, l'ovulation survenait à nouveau après en moyenne 15,5 jours dans le groupe E4/DRSP et après 18,1 jours dans le groupe EE/DRSP.

L'étude de phase 2 a également indiqué que l'association E4/DRSP induisait moins d'effets métaboliques que les pilules combinées à base d'EE. En particulier, il a été démontré que l'association E4/DRSP (n=38) n'exerçait qu'un effet limité sur les protéines hépatiques (telles que l'angiotensinogène, la SHBG, la CBG [*Corticosteroid Binding Globuline*, globuline se liant aux corticostéroïdes]), les triglycérides, le cortisol et les gonadotrophines, par rapport à la combinaison de 30 μ g d'EE/150 μ g de lévonorgestrel (LNG) (n=29) ou de 20 μ g d'EE/3 mg de DRSP (n=31)¹³. De plus, après le traitement par 6 cycles de E4/DRSP, les modifications des paramètres d'hémostase étaient plus faibles ou comparables à celles observées avec l'association EE/LNG. Des différences similaires mais plus marquées ont aussi été observées par rapport à la combinaison EE/DRSP, ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle l'effet des COC sur les paramètres d'hémostase dépend principalement du composant œstrogénique (voir figure)¹⁴. L'observation d'une résistance plus faible à la protéine C activée (PCA) pour l'association E4/DRSP par rapport aux autres contraceptions combinées, est également intéressante, car la résistance à la PCA est un marqueur biologique prédictif du risque de TEV^{14,15}.

Estétrol/drospirénone, une association sûre et efficace

L'efficacité et la sécurité de l'association E4/DRSP ont été évaluées au cours des études E4 FREEDOM. Il s'agissait de 2 études de phase 3 de grande envergure, réalisées respecti-

Effets hémostatiques de l'association E4/DRSP par rapport aux combinaisons EE/LNG et EE/DRSP



vement en UE/Russie (1.533 participantes âgées de 18 à 50 ans ont reçu le médicament de l'étude) et aux USA/Canada (1.864 participantes âgées de 16 à 50 ans ont reçu le médicament de l'étude)^{16,17}. Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de grossesses chez les femmes jusqu'à l'âge de 35 ans, selon l'indice de Pearl. Au total, 5 grossesses ont été observées pendant le traitement au cours de l'étude réalisée en UE/Russie. L'indice de Pearl était de 0,44 (IC à 95%: [0,14; 1,03]), ce qui est conforme aux attentes relatives aux contraceptifs oraux combinés actuels.

Pendant le congrès, l'évaluation du profil de saignements, l'un des critères d'évaluation secondaires, a également été soulignée. Au cours de l'étude réalisée en UE/Russie, plus de 90% des femmes présentaient des saignements/un spotting au moment prévu pendant la période d'arrêt de la pilule. Dans la même étude, le pourcentage de femmes présentant des saignements non prévus et/ou les épisodes de spotting après le cycle 1 allaient de 19,2% au cycle 2 à 12,8% au cycle 11; la majorité des épisodes de saignement/spotting imprévus au cours de tous les cycles n'étaient que des spottings. Les études E4 FREEDOM ont indiqué un bon profil de sécurité rassurant, avec une faible fréquence d'effets indésirables. Concernant le risque de TEV, un seul cas lié au traitement a été signalé au cours de l'étude réalisée en UE/Russie, et aucun cas pendant l'étude des USA/Canada. Cependant, des études de phase 4 sont nécessaires pour confirmer si l'association E4/DRSP implique réellement un risque plus faible de TEV. L'actuelle recherche de phase 3 confirme que l'association E4/

DRSP est une nouvelle pilule prometteuse, combinant les effets bénéfiques de l'E4 et de la DRSP: une efficacité élevée, des saignements prévisibles et réguliers, un bon contrôle du cycle et un bon profil de tolérance et de sécurité. Drovelis® semble ainsi répondre aux attentes des femmes actuelles en matière de contraception orale.

Cet article a été réalisé avec le soutien de Gedeon Richter Benelux

Références

- Rosenberg et al. Contraception 1995;51(5): 283-288
- Burkman et al. Contraception 2011 Jul;84(1): 19-34
- RCP de Drovelis®
- Tulchinsky et al. J Clin Endocrinol Metab 1975;40: 560-567
- Coelingh Bennink et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1: 47-58
- Coelingh Bennink et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1: 69-72
- Abot et al. EMBO Mol Med; 2014;6(10): 1328-1346
- Giretti et al. Front Endocrinol 2014; Vol. 5 Article 80
- Visser et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1: 47-58
- Visser et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1: 31-40
- RCP de Zoely®
- Duijkers et al. 2021 Jun;103(6): 386-393
- Klipping et al. Contraception. 2021 Apr;103(4): 213-221
- Douxfils et al. Contraception. 2020 Dec;102(6): 396-402
- Douxfils et al. Clin Chem Lab Med. 2020 Jan 28;58(2): 294-305
- Gemzell-Danielsson et al. BJOG 2021 Jul 10
- Creinin et al. Contraception 2021 Sep;104(3): 222-228



Cond.	N° nationaux	PP (€)
3x (24+4)	0913946	37,72 €
6x (24+4)	0913963	65,53 €
13x (24+4)	0913977	130,42 €*

*Disponible à partir de 2022.

UNE CONTRACEPTION SANS COMPROMIS



drovelis®

drosipirone 3 mg + estérol 14,2 mg



Pour plus d'informations sur nos produits

1^{ère} contraception orale avec estérol

▼ 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 : Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drosipirone et de l'estérol monohydraté équivalent à 14,2 mg d'estérol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. **Excipient à effet notoire**: lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Contraception orale. Le mode de prescrire Drovelis doit être pris en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Drovelis en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie et mode d'administration. **Comment prescrire Drovelis** : Voie orale. Prendre 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure environ, si nécessaire, avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Chaque plaquette commence avec 24 comprimés roses actifs, suivis de 4 comprimés placebo blancs. Chaque plaquette suivante commence le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Des autocollants indiquent les 7 jours de la semaine sont fournis, et l'autocollant correspondant au jour de prise du premier comprimé doit être collé sur la plaquette de comprimés comme indicateur. L'hémorragie de privation commence habituellement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo blancs et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée. **Comment commencer Drovelis** : Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois) : La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel de la femme, c-à-d, le premier jour de ses règles, et de cette manière, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Si le premier comprimé est pris au cours des jours 2 à 5 des règles, ce médicament ne sera efficace qu'après les 7 premiers jours consécutifs de prise des comprimés roses actifs. Une méthode contraceptive barrière fiable telle qu'un préservatif doit donc être utilisée en complément, au cours de ces 7 premiers jours. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer Drovelis. Si un CHC (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique) était utilisé précédemment : La femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, ou au plus tard, le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique était utilisé, la femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour ou un nouvel anneau ou dispositif aurait dû être mis en place. Si une méthode contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, était utilisé précédemment : La femme peut passer de la pilule progestative seule à Drovelis à tout moment (pour un implant ou un DIU, le jour du retrait, et pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés. Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre : La femme peut commencer Drovelis immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre : Il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, il est recommandé de recourir à une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par CHC ou la femme doit attendre le retour de ses règles. **Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés** : Les comprimés placebo blancs de la dernière rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de les jeter afin d'éviter que la période sans placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oubliés de comprimés actifs. Si l'oubli est survenu au cours de la prise de comprimés roses, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si l'oubli est survenu au cours de la prise de comprimés roses, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes : 1. L'intervalle de comprimés sans hormones recommandé est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours. 2. Sept jours de prise interrompue des comprimés roses actifs sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne : **Jour 1-7** : L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) rose(s) actif(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette. **Comment décaler ou retarder les règles** : Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de comprimés sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs roses de la seconde plaquette. Pendant cette période, des ménorragies ou des « spotting » peuvent survenir. La prise normale de Drovelis reconstruit ensuite après la prise des comprimés placebo. Pour décaler l'arrivée de ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel elle est habituée avec son schéma de prise, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des ménorragies et des « spotting » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). **Populations particulières** : **Personnes âgées** : Drovelis n'est pas indiqué après la ménopause. **Insuffisance rénale** : Drovelis n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucune étude clinique sur Drovelis n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. **Population pédiatrique** : Drovelis est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Drovelis chez les adolescentes âgées de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS** : Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour le CHC contenant de l'estérol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considérées comme étant applicables à l'utilisation de Drovelis. Le CHC ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes : Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Drovelis, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue. Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) / TEV - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde (TEV) ou embolie pulmonaire (EP)) ; Prédiabète connu, héréditaire ou acquis, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C-activée (PCA) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ; Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée ; Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) / TEA - présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde (IM) ou de prodrômes (p. ex., angine de poitrine) ; Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodrômes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ; Prédiabète connu, héréditaire ou acquis, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ; Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ; Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéinémie sévère. Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë. Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Malignités influencées par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connues ou suspectées. Saignements vaginaux non diagnostiqués. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Drovelis sont des ménorragies (4,3 %), des céphalées (3,2 %), de l'acné (3,2 %), des hémorragies vaginales (2,7 %) et de la dysménorrhée (2,4 %). **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organe MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) et rare (> 1/10000 à < 1/1000). Les effets indésirables fréquents : anomalies et troubles de l'humeur⁽¹⁾, trouble de la libido, céphalées, double abdomen, nausées, acné, douleur mammaire, ménorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, ménorragie et fluctuation du poids. Les effets indésirables peu fréquents : infection fongique, infection vaginale, infection des voies urinaires, trouble de l'appétit, depression⁽²⁾, trouble anxieux⁽³⁾, insomnie, double affectif⁽⁴⁾, stress, migraine, sensation vertigineuse, paresthésie, somnolence, bouffée de chaleur, distension abdominale, vomissements, diarrhée, hyperhidrose⁽⁵⁾, affections cutanées⁽⁶⁾, dorsalgie, hémorragie de privation anormale⁽⁷⁾, gonflement mammaire, trouble vulvovaginal⁽⁸⁾, pertes vaginales, syndrome prémenstruel, masse du sein⁽⁹⁾, spâsme utérin, hémorragie utérine, ménorragie, dyspareunie, fatigue, oedème, douleur thoracique, sensation d'état anormal, augmentation des enzymes hépatiques et anomalies des lipides (ou dyslipidémie). Les effets indésirables rares : mastite, fibroadénome du sein, hypersensibilité, hyperkaliémie, rétention d'eau, nervosité, amnésie, déficit visuel, vision trouble, sécheresse oculaire, vertige, hypertension, thrombose veineuse, thromboembolie, hypertension, varice, reflux gastro-œsophagien, colite, trouble de la motilité gastro-intestinale, constipation, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, gonflement des lèvres, dermatite⁽¹⁰⁾, trouble pigmentaire⁽¹¹⁾, hirsutisme, séborrhée, prurit, gonflement du visage, urticaire, altération de la couleur cutanée, contractures musculaires, gêne dans un membre, tumefaction articulaire, douleur dans les extrémités, augmentation de la pression artérielle, gonflement des extrémités, kyste de l'ovaire, troubles de la lactation, trouble endométrial, ménorragies fonctionnelles, douleur pelvienne, affection du mamelon, altération de la couleur du sein, saignement pendant les rapports sexuels, malaise⁽¹²⁾, douleur, hyperthermie, spasme de l'urine anormale, exploration fonctionnelle rénale anormale, augmentation du taux de sodium de potassium, augmentation du taux de sang de glucose, diminution de l'hémoglobine, diminution de la ferritine sérique et présence de sang dans les urines. ⁽¹⁾ y compris labilité affective, colère, humeur euphorique, irritabilité, altération de l'humeur et sautes d'humeur. ⁽²⁾ y compris humeur dépressive, symptôme dépressif, état larminoxy et dépression. ⁽³⁾ y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. ⁽⁴⁾ y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. ⁽⁵⁾ y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. ⁽⁶⁾ y compris sécheresse cutanée, y compris et gonflement cutané. ⁽⁷⁾ y compris dermatite et eczéma. ⁽⁸⁾ y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. ⁽⁹⁾ y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. ⁽¹⁰⁾ y compris oedème vaginal, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. ⁽¹¹⁾ y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. ⁽¹²⁾ y compris malaise et diminution de la performance. **Description de certains effets indésirables particuliers** : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC : Troubles thrombo-emboliques veineux ; Troubles thrombo-emboliques artériels ; Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, léthargie cholinergique, Chloasma ; La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Chez les femmes présentant un angiome hépatocellulaire, les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiome. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste incertain. **Interactions** : Les hémorragies utérines et/ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés auprès l'autorité du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via : La Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, 1000 Bruxelles/Madou. Site internet : www.nfsa.be/nfsa/medicaments; e-mail : adr@nfsa.be. Le Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois, Rue du Moran, 54 111 VANDEUVERE LES LANCY CEDEX. Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 ; e-mail : pc@chc-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél : (+352) 2478 5592 ; e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : <https://gichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/medicaments/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc, Gyömrő út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1547/001-004. **STATUT LEGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 19/05/2021 - KEDP/DAEAG/BELUX-FR, date de création 07/2021, E.R. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden (BELGIQUE)



Faire progresser le diagnostic et le suivi du cancer et du diabète grâce à l'identification de «biomarqueurs vocaux»



Vous avez certainement déjà eu le sentiment que l'état de votre patient avait changé rien qu'en écoutant sa voix au téléphone, sans avoir vraiment de moyen à votre disposition pour confirmer votre impression? Cela va peut-être évoluer avec les progrès de l'intelligence artificielle...



Le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) a lancé Colive Voice, une étude de santé digitale internationale qui vise à faire progresser le diagnostic, la prédiction des risques et la surveillance à distance de diverses affections chroniques et symptômes, à travers les caractéristiques de la voix. L'étude collecte et analyse des enregistrements vocaux de la population générale et des personnes vivant avec des maladies chroniques ou infectieuses dans plusieurs langues, afin d'identifier ce que l'on appelle des «biomarqueurs vocaux».

Pour cela, les enregistrements vocaux sont collectés en même temps que des questionnaires de santé de façon à être associés à la présence d'une

maladie ou d'un symptôme. Ces enregistrements sont ensuite analysés par des techniques d'intelligence artificielle afin d'isoler les caractéristiques du signal audio associées au symptôme ou à la maladie en question.

Colive Voice est dirigée par l'unité de recherche «*Deep Digital Phenotyping*» du *Department of Precision Health* (DoPH) du LIH et est prévue pour durer 10 ans.

Le suivi par la voix des maladies ouvre des nouvelles perspectives pour la santé

La voix humaine est un moyen de communication puissant qui transmet

des sentiments et des émotions, mais qui peut aussi refléter immédiatement les changements dans la santé d'un individu.

Cette notion, associée à l'adoption généralisée des outils numériques et de l'intelligence artificielle dans les soins de santé, plaide en faveur de l'utilisation des technologies vocales à des fins diagnostiques et médicales.

Les biomarqueurs vocaux pourraient bientôt être utilisés dans divers contextes tels que la télémédecine, la télésurveillance des patients entre les visites cliniques ou pour évaluer l'efficacité d'un médicament dans un essai clinique.

À cette fin, les données audio, cliniques, épidémiologiques et les résultats rapportés par les patients doivent être collectés simultanément et systé-

«La voix humaine est un moyen de communication puissant qui transmet des sentiments et des émotions, mais qui peut aussi refléter immédiatement les changements dans la santé d'un individu.»

matiquement via des méthodologies bien structurées.

Les participants à l'étude répondent d'abord à un questionnaire détaillé sur leur état de santé, abordant des aspects cliniques et épidémiologiques tels que les facteurs liés au mode de vie, les symptômes autodéclarés, les traitements en cours et les maladies diagnostiquées.

Il leur est ensuite demandé d'effectuer cinq enregistrements vocaux différents en lisant un court texte prédéfini, en toussant, en respirant profondément, en comptant, et en tenant le plus longtemps possible une voyelle.

Un traitement des données recueillies basé sur les progrès de l'intelligence artificielle

Les scientifiques du LIH traitent ensuite les données collectées et extraient les caractéristiques audio les plus significatives, en fonction du trouble de la voix, de la maladie ou du type d'enregistrement vocal.

Ces caractéristiques audio sont ensuite utilisées pour «entraîner» des modèles de machine learning et deep learning, afin de prédire ou de classer automatiquement tout résultat clinique, médical ou épidémiologique d'intérêt, à partir de caractéristiques vocales seules ou en combinaison avec d'autres données de santé.

«Par exemple, des caractéristiques acoustiques extraites d'enregistrements d'une voyelle soutenue comme 'aaaa' peuvent nous aider à détecter la maladie de Parkinson, alors que des

caractéristiques linguistiques extraites d'un discours spontané ou semi-spontané pourraient être plus adaptées aux troubles de la santé mentale», précise Aurélie Fischer, coordinatrice du projet Colive Voice.

Une participation ouverte à tous, quel que soit le pays d'origine ou l'état de santé

Les adultes et les adolescents de plus de 15 ans, de n'importe quel pays et quel que soit leur état de santé, sont éligibles pour participer à Colive Voice. En plus des individus en bonne santé, les chercheurs s'intéressent particulièrement à inclure les patients vivant avec le cancer ou le diabète.

«Bien qu'il s'agisse d'une initiative luxembourgeoise, la force de l'étude réside dans sa dimension internationale. En effet, nous attendons la participation de plus de 50 000 personnes dans le monde, contribuant à faire de Colive Voice une banque de données audio multilingue et internationale pour l'identification de biomarqueurs vocaux», conclut le Dr Fagherazzi.

La participation à Colive Voice se fait en ligne, via une application web sécurisée, de manière complètement anonyme, et est accessible depuis un smartphone, une tablette ou un ordinateur portable équipé d'un microphone.

«Nous attendons la participation de plus de 50 000 personnes dans le monde, contribuant à faire de Colive Voice une banque de données audio multilingue et internationale pour l'identification de biomarqueurs vocaux.»



L'étude est disponible en anglais, français, allemand et espagnol via le lien suivant: www.colivevoice.org

Vous êtes spécialiste du cancer ou du diabète?

Nous recherchons des "ambassadeurs" pour Colive Voice afin de nous aider à trouver de nouveaux participants.

Vos patients seront les premiers bénéficiaires des résultats de cette étude qui vise avant tout à simplifier le suivi quotidien du diabète et cancer (et potentiellement d'autres maladies chroniques)

Si vous souhaitez mettre à disposition de vos patients des flyers Colive Voice, contactez-nous par mail colivevoice@lih.lu

Pour suivre le projet sur les réseaux sociaux

www.facebook.com/ColiveVoice
www.twitter.com/ColiveVoice

Les α 1-bloquants chez les patients présentant une hypertrophie prostatique bénigne

L'HYPERPLASIE PROSTATIQUE BÉNIGNE CLINIQUE (HPB) FIGURE PARMI LES AFFECTIONS LES PLUS FRÉQUENTES CHEZ LES HOMMES PLUS ÂGÉS ET PEUT ENTRAÎNER DES SYMPTÔMES AU NIVEAU DES VOIES URINAIRES INFÉRIEURES (LUTS OU *LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS*).¹⁻³ LE LIEN ENTRE LA HPB CLINIQUE ET LES LUTS EST COMPLEXE, CAR TOUS LES HOMMES QUI PRÉSENTENT UNE HPB CLINIQUE NE DÉVELOPPENT PAS DES LUTS ET TOUS LES HOMMES QUI SOUFFRENT DE LUTS N'ONT PAS UNE HPB CLINIQUE.³

Des études observationnelles réalisées en Europe, aux États-Unis et en Asie ont démontré qu'à un âge plus avancé, il y avait un facteur de risque d'apparition et de progression de la HPB clinique. Des études par autopsie ont indiqué une prévalence histologique de 8%, 50% et 80%, respectivement dans les 4^e, 6^e et 9^e décennies de vie. La prévalence de la HPB et le volume prostatique augmentent avec l'âge. La croissance constante de la prostate constitue un facteur de risque de développement et de progression des LUTS. Les prostatites plus grosses sont associées à une hypertrophie prostatique bénigne et un risque accru de progression de la HPB clinique, de rétention urinaire et de nécessité d'opération de la prostate.¹ La HPB associée à des LUTS nuit à la qualité de vie des hommes en raison des symptômes gênants au niveau des voies urinaires inférieures, telles que l'urgence et la nycturie, découlant principalement de l'obstruction de l'urètre en raison de l'hypertrophie de la prostate. Les α 1-bloquants constituent la base d'un traitement médicamenteux de la HPB.²⁻⁴

Directives de la *European Association of Urology* (EAU) pour le traitement de la HPB⁴⁻⁵

Il est fortement recommandé de suivre les hommes présentant des symptômes légers à modérés de la HPB, qui en souffrent un minimum (*stratégie 'watchful waiting'*), et de leur prodiguer des conseils relatifs à leur mode de vie préalablement ou simultanément au traitement. Il est fortement recommandé de traiter les hommes présentant des LUTS modérés à sévères (IPSS \geq 8) au moyen d' α 1-bloquants. L'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) n'est recommandée que chez les hommes qui présentent des LUTS modérés à sévères et un volume prostatique > 40 ml. Cette classe de médicaments a un effet sur le volume de la prostate. Les α 1-bloquants sont considérés comme un traitement médicamenteux de première ligne des LUTS chez les hommes présentant des symptômes modérés à sévères, et ce en raison de leur effet thérapeutique rapide, de leur bonne efficacité, de leur bonne tolérance et de leur bon profil de sécurité.⁴⁻⁵

Tableau 1. L'affinité pour les récepteurs adrénergiques α 1a/ α 1b des différents α 1-bloquants.⁸⁻⁹

α 1-bloquants	α 1a-AR/ α 1b-AR
Alfuzosine	0,309/1
Naftopidil	0,372/1
Tamsulosine	9,55/1
Silodosine	162/1

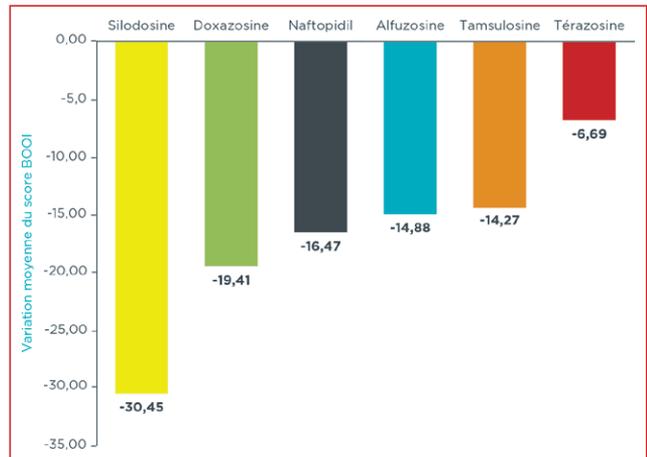


Figure 1. Variation moyenne du score BOOI avec les différents α 1-bloquants dans le cadre d'études urodynamiques.¹¹

L'importance de l'urosélectivité

Les α 1-bloquants constituent une famille de médicaments qui inhibent les récepteurs adrénergiques α 1 (AR). Cela permet de contrer les effets de la noradrénaline endogène sur les cellules des muscles lisses dans le col vésical, la prostate et la capsule prostatique, et donc de diminuer le composant dynamique de l'obstruction, à savoir la contraction des muscles lisses.⁴ Quatre types d' α 1-bloquants différents sont disponibles au Luxembourg: l'alfuzosine, la silodosine, la tamsulosine et la térazosine¹⁶. Ces médicaments se différencient au niveau de leur affinité pour les sous-types de récepteurs adrénergiques α 1a et α 1b, avec respectivement une activité prédominante sur les tissus des muscles lisses des voies urinaires inférieures, de la prostate et du système cardiovasculaire.⁶⁻⁷

L'affinité pour les récepteurs adrénergiques α 1a/ α 1b détermine l'urosélectivité des α 1-bloquants.⁶ La silodosine est un

Tableau 2. La pression artérielle diastolique et systolique en position allongée, et les changements par rapport à la pression artérielle diastolique et systolique initiale au sein des groupes sous silodosine, tamsulosine et placebo.¹³

	Silodosine 8 mg (n = 381)	Tamsulosine 0,4 mg (n = 384)	Placebo (n = 190)
Pression artérielle systolique en position allongée			
- Valeur initiale	133,8 mmHg	133,0 mmHg	132,8 mmHg
- Changement par rapport à la valeur initiale	-1,8 mmHg	-2,2 mmHg	-0,4 mmHg
- Différence par rapport au placebo	-1,4 mmHg	-1,8 mmHg	-
- Valeur p par rapport au placebo	0,075	0,022	-
Pression artérielle diastolique en position allongée			
- Valeur initiale	80,6 mmHg	80,5 mmHg	80,6 mmHg
- Changement par rapport à la valeur initiale	-1,0 mmHg	-1,6 mmHg	-0,6 mmHg
- Différence par rapport au placebo	-0,3 mmHg	-1,0 mmHg	-
- Valeur p par rapport au placebo	0,515	0,060	-



Figure 2. La nycturie est considérée par la majorité des hommes comme l'un des symptômes les plus gênants de l'hyperplasie prostatique bénigne.

α 1-bloquant qui se caractérise par la plus haute affinité avec les récepteurs adrénergiques α 1a/ α 1b en comparaison avec les autres α 1-bloquants (Tableau 1).⁸⁻⁹ Le profil pharmacologique unique de la silodosine offre des implications urodynamiques et cliniques pertinentes. Les avantages du profil pharmacologique d'urosélectivité de la silodosine, en comparaison avec les autres α 1-bloquants, sont l'amélioration très marquée du score BOOI (Bladder Outlet Obstruction Index) et le profil d'effets secondaires cardiovasculaires favorable (Figure 1).¹⁰⁻¹¹ Le score BOOI (également connu sous le nom de nombre d'Abrams-Griffiths) est l'indice le plus utilisé pour prévoir l'obstruction urétrale.⁴

Nycturie

La nycturie est le symptôme le plus fréquent chez les patients atteints d'hyperplasie prostatique bénigne et est considérée par la plupart des hommes comme l'un des symptômes LUTS les plus gênants.¹² Le principal impact de la nycturie sur la qualité de vie est lié aux troubles du sommeil apparentés (Figure 2). Les effets des α 1-bloquants sur la nycturie varient. Dans le cadre d'une étude comparative en double aveugle, contrôlée par placebo, une amélioration significative de la nycturie chez les patients ayant reçu de la silodosine a été constatée par rapport aux patients ayant reçu un placebo. Dans cette étude, l'amélioration de la nycturie au sein du groupe sous tamsulosine n'était pas claire.¹³

Pour la silodosine, cette amélioration a été confirmée par une analyse post-hoc des données de trois études randomisées de phase III, en double aveugle, contrôlées par placebo.¹²

Hypotension

Les effets secondaires les plus fréquents des α 1-bloquants impactent le système cardiovasculaire et la fonction sexuelle.⁴ La majorité des effets secondaires vasculaires rapportés prennent la forme d'une hypotension orthostatique, de vertiges, de maux de tête, de syncope et de fatigue.¹⁷ Tous ces effets secondaires vasculaires sont liés à la vasodilatation périphérique.¹⁴ L'incidence de l'hypotension varie d'un α 1-bloquant à l'autre. L'incidence la plus élevée est notée avec la doxazosine et la térazosine, mais d'autres α 1-bloquants, dont la tamsulosine, peuvent également engendrer de l'hypotension, surtout lors du démarrage du traitement. L'utilisation simultanée d'anti-hypertenseurs augmente l'incidence de l'hypotension avec certains α 1-bloquants.⁴ L'utilisation d' α 1-bloquants plus sélectifs, un dosage en soirée et la prise d'un repas peuvent réduire le risque d'hypotension.¹⁷ Dans les études cliniques, la silodosine présente un bon profil de sécurité cardiovasculaire avec une fréquence comparable à celle du placebo.⁴⁻¹⁵ Dans

le cadre d'une analyse groupée d'études américaines et européennes, l'incidence de l'hypotension orthostatique s'élevait à 1,3% chez les patients traités à la silodosine et à 1,1% chez les patients ayant reçu un placebo.¹⁵ Dans le cadre d'une étude comparative, en double aveugle, contrôlée par placebo, aucune différence clinique ou statistique pertinente n'a été notée entre la silodosine et le placebo en termes de variation de la pression artérielle. En revanche, une dégradation mineure mais statistiquement significative a été notée avec la tamsulosine en comparaison avec le placebo (Tableau 2).¹³

Conclusion

La silodosine se distingue des autres α 1-bloquants d'un point de vue pharmacologique, urodynamique et clinique. La silodosine présente l'urosélectivité la plus élevée pour le sous-type α 1a-AR.⁸⁻⁹ Cette caractéristique pharmacologique est associée à une efficacité plus prononcée en termes de réduction du score BOOI.¹⁰⁻¹¹ Grâce à son caractère urosélectif, la silodosine présente un profil d'efficacité et de sécurité cliniques différent de celui des autres α 1-bloquants.^{4,8,10, 12-13} Un traitement à la silodosine peut réduire l'incidence des épisodes de nycturie et est associé à une diminution de l'incidence des effets secondaires vasodilatateurs.¹⁰ •

Dr M. Aerts

The Medical Reference for Semper

Références

- Lim KB, et al. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia, Asian Journal of Urology 2017; 4 (3): 148-151.
- Costa P et al, Prog Urol, 2004, 14, 33-39
- Roehrborn C. et al, Rev Urol. 2005;7(suppl 9):S3-S14
- European Association of Urology. Management of non-neurogenic male LUTS. Available at: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
- Gravas S, et al. Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). Arnhem: European Association of Urology; 2014.
- Chapple CR et al. Characterization of human prostate adrenoceptors using pharmacology receptor-binding and localization. British Journal of Urology 1989; 63: 487-496.
- Michel MC, et al. α 1-, α 2- and α -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. British Journal of Pharmacology 2006; 147 (Suppl. 2): S88-S119.
- Tatemichi S, et al. Comparison of the effects of four α 1-adrenoceptor antagonists on ejaculatory function in rats. Urology 2012; 80 (2): 486.e9-486.e16.
- Akiyama K, et al. KMD-3213, a uroselective and long-acting alpha(1a)-adrenoceptor antagonist, tested in a novel rat model. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1999; 291 (1):81-91.
- Roehrborn C, et al. α 1-Blockers in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: Is silodosin different? Advances in Therapy 2016; 33: 2110-2121.
- Fusco F, et al. α 1-blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamical studies. European Urology 2016; 69:1091-1101.
- Eisenhardt A, et al. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. World Journal of Urology 2014; 32 (5): 1119-1125.
- Chapple CR, et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. European Urology 2011; 59: 342-352.
- Nickel JC, et al. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. International Journal of Clinical Practice 2008; 62 (10): 1547-1559.
- Novara G, et al. A pooled analysis of individual patient data from registration trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU International 2014; 114: 427-433.
- <https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html>, Dernière vue novembre 2021
- RCP Silodyx dernière version
- Michel M. et al., Expert Opinion on Drug Safety 2014, Volume 13, - Issue 9

Article en collaboration avec les laboratoires Recordati SRL

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*



	P.P. Luxembourg (TVA incl.)
SILODYX 4mg Gélules - 30	25,36 €
SILODYX 8mg Gélules - 30 - 90	25,36 € - 46,99 €

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

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Silodyx 4 mg gélules Silodyx 8 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Silodyx 4 mg gélules Chaque gélule contient 4 mg de silodosine. Silodyx 8 mg gélules Chaque gélule contient 8 mg de silodosine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Silodyx 4 mg gélules Gélule en gélatine, jaune et opaque. Silodyx 8 mg gélules Gélule en gélatine, blanche et opaque. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des signes et symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 4 mg chaque jour. Sujets âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ($Cl_{cr} \geq 50$ et ≤ 80 ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($Cl_{cr} \geq 30$ et < 50 ml/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) n'est pas recommandée. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée. Population pédiatrique: Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Silodyx dans la population pédiatrique dans l'indication d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Mode d'administration Voie orale. La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II-III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. Liste récapitulatif des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire**

Très rare: Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et œdème pharyngé¹. **Affections psychiatriques** Peu fréquent: Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent: Sensation vertigineuse; Rare: Syncope, Perte de conscience¹. **Affections cardiaques** Peu fréquent: Tachycardie¹; Rare: Palpitations¹. **Affections vasculaires** Fréquent: Hypotension orthostatique; Peu fréquent: Hypotension¹. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent: Congestion nasale. **Affections gastro-intestinales** Fréquent: Diarrhée; Peu fréquent: Nausées, Sécheresse buccale. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent: Tests de fonction hépatique anormaux¹. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent: Rash cutané¹, Prurit¹, Urticaire¹, Éruption d'origine médicamenteuse¹. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très fréquent: Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde, Emission réduite ou nulle de sperme; Peu fréquent: Dysfonction érectile. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Fréquence indéterminée: Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire. 1 - effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I-IV et les études non interventionnelles). **Description de certains effets indésirables particuliers** Hypotension orthostatique L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées versus placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope. Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration via le système national de déclaration - Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance: Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifi.eru.net/medicaments e-mail: adr@fagg-afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irlande **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/09/607/004 EU/1/09/607/011 EU/1/09/607/013 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2021.

RÉFÉRENCES: 1. RCP Silodyx dernière version. 2. Montorsi F et al. Int J Urol 2016;23(7):572-9. 3. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010;9(4):491-495. 4. Chapple et al. European Urology, 2011; 59(3):342-352.

*Remboursé depuis le 1^{er} novembre 2021.

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

ESMO CONGRESS 2021
16-21 septembre 2021



En partenariat avec
mediQuality
from Medscape

Cancers et COVID-19: la vaccination sans risque pour le patient cancéreux...

Les données sur l'efficacité de la vaccination contre la COVID-19 chez des patients cancéreux étaient très attendues par la communauté des oncologues, d'autant que ces patients étaient exclus des essais cliniques de validation des vaccins. A la lecture de la petite centaine d'abstracts reçus sur ce sujet à cet ESMO 2021, il apparaît clairement que les patients avec un cancer retirent un bénéfice du vaccin quel que soit leur traitement, chimiothérapie ou immunothérapie.

Dr Claude Biéva

L'étude VOICE¹ a enrôlé 791 patients avec pour objectif d'évaluer l'influence potentielle de la chimiothérapie et de l'immunothérapie sur le degré de protection apportée par la vaccination contre la COVID-19. Les participants étaient répartis en 4 groupes: un groupe de personnes sans cancer, un groupe de patients sous immunothérapie, un groupe sous chimiothérapie et un groupe sous chimio-immunothérapie. Le vaccin utilisé était le MRNA-1273 MODERNA à deux doses.

A 28 jours après l'administration de la seconde dose, des taux sériques d'anticorps anti-SARS-CoV-2 ont été détectés chez 93% des patients sous immunothérapie seule, 84% des patients sous chimiothérapie, 89% des patients sous chimio-immunothérapie. Ces résultats se comparent favorablement avec la réponse en anticorps observée (99,6%) chez les personnes sans cancers. C'est le premier message rassurant, conclut le Dr Antonio Passaro (Milan).

Doit-on s'attendre à de nouveaux effets secondaires ?

Dans cette étude randomisée² de phase III, les 3.813 patients inclus avaient des antécédents de cancer ou un cancer actif et ont reçu le vaccin Pfizer. Une analyse de sous-groupes révèle que les effets secondaires les plus communément rapportés suite à la vaccination sont les mêmes que ceux observés dans la population générale avec des douleurs au site d'injection, une fatigue, une fièvre, des frissons, des céphalées et des douleurs musculaires. Ces effets sont d'une intensité et d'une fréquence similaire à celles observées dans le groupe contrôle (44.047 participants). Pour le Dr Castello-Branco, cet essai excluait les patients avec un traitement anticancéreux immunosuppresseur tel qu'une chimiothérapie mais on peut néanmoins en conclure que le vaccin n'amène pas de nouveau signal de sécurité chez ces patients cancéreux.

Quel effet des traitements ?

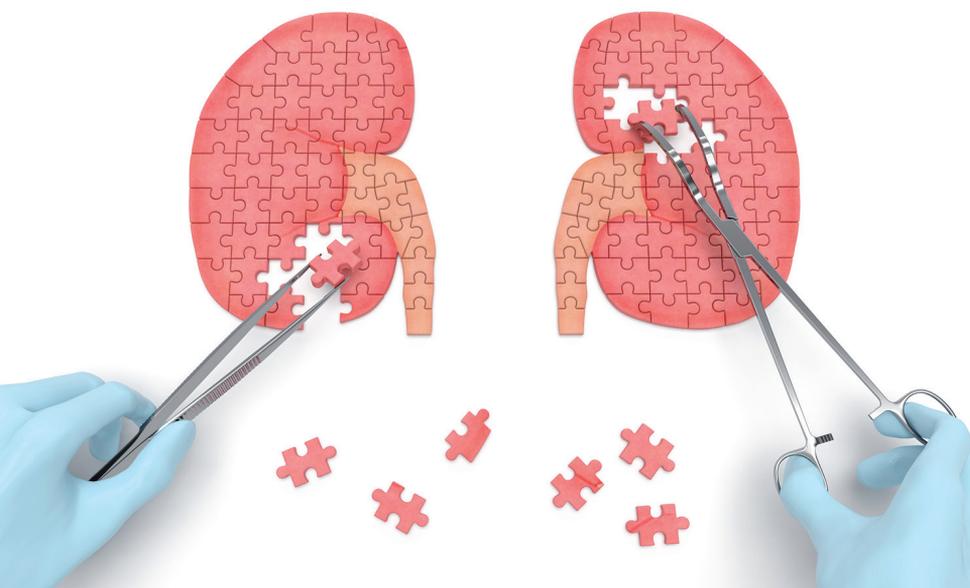
Cette étude³ a inclus 210 patients avec un cancer actif, vaccinés par deux doses du vaccin Pfizer BNT 162B2. Tous les effets secondaires ont été répertoriés et les résultats analysés selon que les patients vaccinés étaient traités ou avaient été traités. Sur les 210 patients, 20% étaient sous chimiothérapie et 38% ont présenté des effets secondaires, 23% étaient sous immunothérapie et 25% ont présenté des effets secondaires, 9,5% étaient sous chimio-radiothérapie et 50% ont présenté des effets secondaires. Pour la radiothérapie, 5,7% en ont bénéficié au-delà d'un mois après la vaccination et 41,7% ont présenté des effets secondaires. Après deux doses, les effets secondaires de grades 1/2 étaient une douleur au site d'injection (27,7%), un érythème (3,1%), un œdème (3,1%), un prurit (1,5%). La fatigue était présente chez 27,7% des patients et la fièvre chez 10,8%.

Aucun nouveau signal de sécurité

La conclusion de l'auteur est que l'incidence des effets secondaires liés à la vaccination chez les patients cancéreux traités est en ligne avec l'incidence décrite pour la population générale (31% versus 27%). Ces données montrent que cette vaccination est tout à fait sûre chez le patient oncologique quel que soit son traitement. ■

Références:

1. Oosting S, et al. ESMO 2021;#LBA8
2. Thomas SJ, et al. ESMO 2021;#15580
3. Kian W, et al. ESMO 2021;#4600



Cancer du rein opéré traité en adjuvant: qu'apporte un anti-PD1 sur la qualité de vie ?

L'étude KEYNOTE-564 PROs était la première à avoir rapporté le bénéfice d'un anti-PD1, le pembrolizumab, en adjuvant chez des patients avec un carcinome rénal à cellules claires opéré et à risque intermédiaire ou élevé de récurrence. Aujourd'hui à l'ESMO 2021 ont été présentées de nouvelles données¹ sur la qualité de vie de ces patients.

Dr C. B.

L'étude KEYNOTE-564 est la première à avoir montré que l'immunothérapie peut être bénéfique dans le cadre d'un traitement adjuvant du cancer du rein opéré. C'était important car après néphrectomie, de 20% à 70% des patients sont à risque de rechute en fonction de la taille de la tumeur, de son stade, de la présence d'une atteinte ganglionnaire ou d'une métastase etc...

Cette étude est une phase III randomisée en double aveugle évaluant le bénéfice du pembrolizumab (200 mg iv toutes les 3 semaines) en monothérapie versus placebo chez 994 patients avec un carcinome rénal à risque intermédiaire / élevé ou à haut risque de récurrence après néphrectomie. La durée du traitement ne pouvait excéder 12 mois.

32% d'effets secondaires

Avec un suivi médian de 24,1 mois, les résultats présentés à l'ASCO 2021 montraient une réduction statistiquement significative de 32% du risque de récurrence locale ou à distance ou de décès comparé au placebo (HR = 0,68, $p = 0,001$). La survie sans progression à 2 ans était de 77,3% sous pembrolizumab versus 68,1% sous placebo. Pour la survie globale, on notait une tendance en faveur du pembrolizumab avec une réduction de 46% du risque de décès comparé au placebo dans l'attente de données matures. Sur le plan de la tolérance, le taux d'effets secondaires de toutes causes de grades 3/5 était de 32,4% sous pembrolizumab versus 17,7% sous placebo. Des effets secondaires ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 17,6%

des patients sous pembrolizumab versus 0,6% sous placebo. Les plus fréquents tous grades confondus étaient la fatigue (20,3%), un prurit (18,6%), une hypothyroïdie (17,6%) sous pembrolizumab et une fatigue (14,3%), un prurit (11,5%), une diarrhée (10,3%) sous placebo. Des effets secondaires «immune-mediated» tous grades confondus sont survenus chez 3% des patients dont une hypothyroïdie (21,1%) et une hyperthyroïdie (11,9%).

Des données sur la qualité de vie

Aujourd'hui à l'ESMO¹ ont été présentées les données de qualité de vie sur base des PROs (Patients-Reported Outcomes). Ce sont les échelles de qualité de vie SKSI-DRS et QLQ-C30 qui ont été utilisées à l'inclusion et à la fin du traitement à la semaine 52. La première évalue les symptômes liés au cancer avancé, la seconde évalue les symptômes de la maladie et d'autres items comme le psychosocial et la composante émotionnelle en lien avec la qualité de vie. Les résultats montrent une diminution modérée des scores dans les deux bras, non pertinente sur le plan clinique car en dessous des seuils considérés comme cliniquement significatifs. Tous les scores restent stables au cours du temps.

Des résultats prometteurs...

La question est de savoir s'il n'y a rien à conclure ou si les échelles de mesures utilisées dans KEYNOTE-564 sont bien les plus pertinentes. Le SKSI-DRS et le QLQ-C30 sont en effet plutôt utilisés dans les cancers du rein avancés/métastatiques alors que dans KEYNOTE-564, les patients sont sans maladies résiduelles. Quoiqu'il en soit, le pembrolizumab peut être donné en adjuvant selon le stade de cancer et avec des effets secondaires décrits et gérables. Il reste maintenant à attendre les résultats de survie globale non matures lors de la présentation à l'ASCO 2021. ■

Référence:

1.Choueiri T, et al. ESMO 2021;#6530



Cancer du col avancé/métastatique sous immunothérapie: un nouveau standard de traitement ?

Il y avait de l'enthousiasme à l'ESMO 2021 à l'issue de la présentation des résultats de KEYNOTE-826, une étude randomisée comparant une chimiothérapie à un anti-PD1 chez des patientes avec un cancer du col de l'utérus. Le critère primaire, à savoir la survie globale, est rencontré avec une amélioration dans les stades localement avancés ou en rechutes loco-régionales ou métastatiques. Les résultats sont très significatifs dans ces cancers difficiles à traiter et devraient amener à un nouveau standard de traitement...

Dr C. B.

Dans le cancer du col de l'utérus avancé/métastatique, le standard de traitement est une chimiothérapie à base de Pt amenant une survie globale de 17,5 mois dans l'étude GOG-240. Par ailleurs, un anti-PD1 a déjà fait la preuve de son efficacité en monothérapie dans l'étude KEYNOTE-158, avec un taux de réponses objectives de 14,3% chez des patientes avec un cancer du col en rechute ou métastatique, exprimant PD-L1 et déjà traitées par chimiothérapie. Mais on n'avait pas encore de données sur le bénéfice de l'ajout de l'immunothérapie à la chimiothérapie avec ou sans bévécizumab.

Une analyse en ITT et selon le PDL-1 CPS

L'étude¹ KEYNOTE-826 a inclus 617 patientes avec en majorité (76,3%)

des carcinomes épidermoïdes du col avec un taux d'expression PDL-1 CPS de 1 jusqu'à < 10 (37,3%) et ≥ 10 (51,3%). Au diagnostic, 30,5% des patientes ont un stade IVB, 27,6% un stade II et 21,8% un stade I. La maladie est en récurrence ou persistante avec des métastases à distance (64,6%) et sans métastases à distance (16,6%). L'étude compare le pembrolizumab (200 mg iv toutes les 3 semaines jusqu'à 35 cycles) à une chimiothérapie à base de paclitaxel + cisplatine ou carboplatine (toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles) avec ou sans bévécizumab. Les facteurs de stratification sont une maladie métastatique au diagnostic, une expression PD-L1 CPS < 1 versus 1 jusqu'à < 10 versus ≥ 10 et une utilisation de bévécizumab. Dans le bras immunothérapie, 41% des patientes avaient un score ECOG-PS de

1. Un quart avait déjà été traité par chimio-radiothérapie ou radiothérapie plus chirurgie et la moitié par chimiothérapie ou radiothérapie.

Des résultats très significatifs

Avec un suivi médian de 22 mois, la survie sans progression dans la population PD-L1 CPS ≥ 1 atteint 10,4 mois sous pembrolizumab versus 8,2 mois sous placebo, soit un taux de 45,5% versus 34,1% à 12 mois avec un HR de 0,62 ($p < 0,001$). Dans la population en ITT, les résultats sont également significatifs avec un HR de 0,65 ($p < 0,001$) et une médiane qui atteint à nouveau 10,4 mois sous pembrolizumab versus 8,2 sous placebo. Le bénéfice est absent en cas de PD-L1 CPS < 1. Pour la survie globale, dans la population PD-L1 CPS ≥ 1 , les résultats sont encore plus significatifs avec une médiane de survie qui n'est pas atteinte sous pembrolizumab versus 16 mois sous placebo et un HR de 0,64 ($p < 0,001$). Dans la population en ITT, les résultats sont quasi identiques avec une médiane de survie totale de 24,4 mois sous pembrolizumab versus 16,5 sous placebo et un HR de 0,67 ($p < 0,001$). Le bénéfice est absent en cas de PD-L1 CPS < 1. Les taux de réponses objectives sont de 68,1% vs 50,2% en cas de PD-L1 CPS ≥ 1 , 69,6% vs 49,1% en cas de PD-L1 CPS ≥ 10 et 65,9% vs 50,8% en ITT. Le profil de tolérance sous pembrolizumab est acceptable et gérable.

Un nouveau standard de traitement

Les résultats de KEYNOTE-826 sont au-delà des espérances dans ces cancers difficiles à traiter. Ils conduisent à un nouveau standard de traitement en première ligne dans le cancer du col de l'utérus, avec l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie et éventuellement au bévécizumab, autant dans les formes épidermoïdes que dans les adénocarcinomes et ce indépendamment de l'expression de PD-L1. ■

Référence:

1. Colombo N, et al. ESMO 2021;#LBA2



DON'T COMPROMISE in LUNG CANCER

**Imfinzi® (durvalumab) reimbursed in
1L ES-SCLC & stage III unresectable NSCLC^{1,2}**



**ANOTHER
MILESTONE
ACHIEVED
in stage III NSCLC**

5-YEAR OS & PFS DATA OF THE PACIFIC TRIAL DEMONSTRATE³:

ROBUST AND SUSTAINED OS

50% of patients remain
alive at 5 years*

Vs 36.9% with placebo

DURABLE PFS BENEFIT

1/3rd of patients remain
alive & free of progression*

Vs 17.6% with placebo

&

For more information, visit www.azmedicines.be/imfinzi

* Data based on population with PD-L1 tumour expression $\geq 1\%$

1. SmPC Imfinzi®. 2. RIZIV/INAMI/Lista Positive website, consulted on 01/09/2021. 3. De Wit M, Spigel DR, Faivre-Finn C, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable Stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. Abstract 106; 2021 DEIRO congress

▼ 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.

NSCLC: non-small-cell lung cancer. ES-SCLC: extensive-stage small-cell lung cancer. OS: overall survival. PFS: progression free survival

NS ID XL-2282-Revision date 09/2021-LB Local code 1198



INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ 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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.**

IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES.**

4.1 Indications thérapeutiques. IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. **Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé.** Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Posologie.** La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI.**

Imfinzi®	Prix ex-usine TVA excl.	Remboursé
500 mg/10 ml	€2.487,69	100%
120 mg/2,4 ml	€597,05	

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
CBNPC localement avancé	10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines ^a	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois ^a
CBPC-SE	1 500 mg ^a en association avec une chimiothérapie ^{b,c} toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

^a Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalent à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. ^b Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. ^c Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalent à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. ^d Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. ^e Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et les recommandations relatives au traitement.**

Effets indésirables	Intensité	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-<8 x LSN ou une bilirubine totale > 3- <5 x LSN	Suspendre le traitement	
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN	Interrompre définitivement	
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Hyperthyroïdie immuno-médiée, thyroïdite	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique "Effets indésirables"
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué
Diabète sucré de type 1 immuno-médié	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Interrompre définitivement	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement ^e	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive	Interrompre définitivement	
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^e	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
	Grade 2	Suspendre le traitement	
Myasthénie grave	Tout grade présentant des signes d'insuffisance respiratoire ou dysautonomie	Interrompre définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Autres effets indésirables immuno-médiés	Grade 3	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 mg/kg/jour à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. ^b En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie adjuvante immuno-suppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. ^c Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspects, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. En fonction de l'intensité de l'effet indésirable, IMFINZI devra être suspendu et des corticoïdes devront être administrés. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation adjuvante d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 (sévéres) et pour tout effet indésirable immuno-médié de grade 4 (menaçant le pronostic vital), à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal de substitution. Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faut suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). **Populations particulières. Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujet âgé.** Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (> 65 ans) (voir rubrique "propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. **Insuffisance rénale.** Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Insuffisance hépatique.** Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Mode d'administration.** IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du RCP.

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.** La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). **Liste tabulée des effets indésirables.** Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/100), rare (≥ 1/1 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie.**

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)	Grade 3 4 (%)		Tous grades (%)	Grade 3 4 (%)	
Infections et infestations						
Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent	13,5	0,2	Fréquent	9,1	0,4
Pneumonie ^{b,c}	Fréquent	8,9	3,5	Fréquent	5,7	1,9
Candidose buccale	Fréquent	2,1	0	Peu fréquent	0,8	0
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Fréquent	1,7	<0,1	Fréquent	1,1	0
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie ^e				Très fréquent	48,7	29,1
Anémie				Très fréquent	38,5	9,1
Thrombocytopénie ^f				Très fréquent	21,1	6,8
Leucopénie ^g				Très fréquent	20,0	7,9
Neutropénie fébrile				Fréquent	6,4	5,3
Pancytopénie				Fréquent	3,0	1,5
Thrombopénie immunitaire ^h	Rare	<0,1	<0,1			
Affections endocriniennes						
Hypothyroïdie ⁱ	Très fréquent	10,1	0,2	Fréquent	9,4	0
Hyperthyroïdie ^j	Fréquent	4,6	0	Fréquent	9,8	0
Thyroïdite ^k	Peu fréquent	0,8	<0,1	Fréquent	1,5	0
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	<0,1	Fréquent	1,1	0
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0,8
Hypopituitarisme/hypophysite	Rare	<0,1	<0,1			
Diabète insipide	Rare	<0,1	<0,1			
Troubles du métabolisme et de la nutrition						

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3/4 (%)
Diminution de l'appétit				Très fréquent	18,1	0,8
Affections du système nerveux						
Myasthénie grave	Rare ^a	<0,1				
Encéphalite non infectieuse ^e	Fréquence indéterminée					
Méningite ^g	Rare	<0,1	<0,1			
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée					
Affections cardiaques						
Mycardite	Rare	<0,1	<0,1			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire ^e	Fréquent	3,8	0,9	Fréquent	2,6	0,8
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0,1	Peu fréquent	0,8	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale ^h	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite ^g	Peu fréquent	0,9	0,3	Peu fréquent	0,8	0
Nausées				Très fréquent	33,6	0,4
Constipation				Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements				Très fréquent	14,7	0
Stomatite ^g				Fréquent	6,0	0,4
Affections hépatobiliaires						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^a	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite ^g	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ⁵	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit ¹	Très fréquent	10,8	<0,1	Fréquent	7,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Dermatite	Peu fréquent	0,7	<0,1	Fréquent	1,5	0
Alopécie				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoïde ^g	Rare	<0,1	0			
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1	Fréquent	3,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1			
Polymyosite	Rare ^a	<0,1	<0,1			
Affections du rein et des voies urinaires						
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,3	<0,1	Fréquent	1,9	0
Néphrite ^g	Peu fréquent	0,3	0			
Cystite non infectieuse	Rare	<0,1	0			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3	Fréquent	8,3	0
Œdème périphérique ^g	Fréquent	9,7	0,3	Fréquent	6,4	0,8
Fatigue ^g				Très fréquent	32,1	3,4
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures						
Réaction liée à la perfusion ^g	Fréquent	1,6	0,2	Fréquent	1,9	0,4

^a inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. ^b inclut infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomegalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et légionelle. ^c y compris d'issue fatale. ^d inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. ^e inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles. ^f inclut thrombocytopénie et baisse du taux de plaquettes. ^g inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs. ^h inclut hyperthyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. ⁱ inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. ^j inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. ^k la fréquence rapportée des effets indésirables sont des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de ceux basés sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2. ^l inclut encéphalite auto-immune et encéphalite. ^m inclut méningite et méningite non infectieuse. ⁿ inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. ^o inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. ^p inclut stomatite et inflammation des muqueuses. ^q inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminasées augmentées. ^r inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. ^s inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée purpurigène, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. ^t inclut prurit généralisé et prurit. ^u inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. ^v une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. ^w inclut néphrite auto-immune, néphrite bulbo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. ^x inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. ^y inclut fatigue et asthénie. ^z inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. **Description des effets indésirables sélectionnés**, IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les renseignements de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. **Pneumopathie immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients. Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatale) chez 0 (0,0 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. **Hépatite immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patients et de grade 5 (fatale) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. **Colite immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. **Endocrinopathies immuno-médiées**, **Hypothyroïdie immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. **Hyperthyroïdie immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêta-bloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. **Thyroïdite immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médiée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite. **Insuffisance surrénalienne immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne immuno-médiée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. **Diabète sucré de type 1 immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médiée est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (grade 3). Le délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médiée. L'événement est résolu chez ce patient. **Hypophysite/hypophysarisme immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite / un hypophysarisme immuno-médiée est survenue chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de grade 3. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophysite / hypophysarisme immuno-médiée. **Néphrite immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. **Réaction cutanée immuno-médiée**. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. **Réactions liées à la perfusion**. Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 40 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. **Anomalies du bilan biologique**. Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH > LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,1 %. Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 31,3 %. **Immuno-généricité**. L'immunogénéricité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sans traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2280) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet clinique pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Dans la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude CPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sans traitement. L'impact des ADA apparus sans traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sans traitement. **Sujet âgé**. Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (> 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CNBP et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. **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 déclarant tout effet indésirable suspecté via : **Belgique**. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles-Madou. Site internet: www.nofitierenefitidesirable.be; e-mail: ad@afmps.be. **Luxembourg**. Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR 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, 20, rue de Billbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2478 5592. E-mail : pharmacovigilance@ms.at.lu. Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**. AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**. EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg, EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE**. Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**. 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

11th EUROPEAN AIDS CONFERENCE
27-30 october 2021



En partenariat avec
mediQuality
from Medscape



Acceptation par le patient du traitement injectable à action prolongée à base de cabotégravir et de rilpivirine

L'association entre le cabotégravir et la rilpivirine (CAB/RPV) est le premier régime injectable complet à action prolongée (LA), administré tous les mois ou tous les deux mois, pour le maintien de la suppression virologique chez les personnes vivant avec le VIH-1. Ce nouveau paradigme de prise en charge permet de relever certains défis associés à la thérapie antirétrovirale orale quotidienne, dont le rappel fréquent de la maladie. Quel est le point de vue des patients par rapport à ce nouveau traitement ? Les données intermédiaires de l'étude CARISEL répondent à cette question.

Caroline Vrancken

L'essai CARISEL a été mené chez des patients virologiquement supprimés, recrutés dans 18 cliniques européennes pour recevoir des injections de CAB/RPV LA tous les 2 mois. L'analyse intermédiaire porte sur les données d'enquêtes menées auprès des patients avant l'administration de la première et de la troisième injection (respectivement, Mois 1 et 4), pour évaluer l'acceptation, l'adéquation et la faisabilité du régime CAB/RPV LA. Les chercheurs ont également mesuré la satisfaction par rapport au traitement (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire* (HIVTSQ)) mesurée au 1^{er} jour (traitement antirétroviral préalable), et après 1 et 4 mois. Enfin, des données sur le temps passé en clinique

pour recevoir l'injection ont également été recueillies aux mois 1, 2 et 6. Au total, 430 patients ont reçu le traitement CAB/RPV LA, dont 17% recrutés en Belgique, 40% en France, 13% en Allemagne, 9% aux Pays-Bas, et 22% en Espagne. Parmi les patients, 25% étaient de sexe féminin à la naissance, 30% étaient âgés de 50 ans ou plus, et 78% étaient d'origine caucasienne. À 1 mois, 98,6% des patients avaient rempli les questionnaires d'évaluation, et 94,9% à 4 mois. Lors des deux évaluations, la plupart des patients ont trouvé le traitement CAB/RPV LA très acceptable, approprié et faisable. L'acceptation du régime CAB+RPV LA semble se manifester dès le 1^{er} mois et persiste jusqu'au mois 4. La plupart

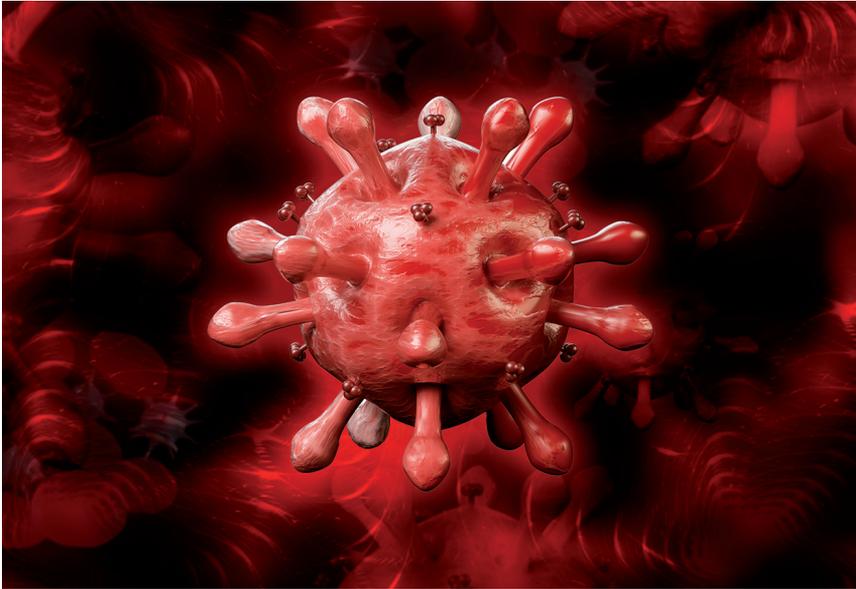
des patients ont estimé qu'il était extrêmement/très acceptable de venir à la clinique tous les 2 mois pour la visite d'injection (respectivement à 1 et à 4 mois, 80,4% et 82,6%). Le score HIVTSQ a augmenté avec le temps, la plupart des patients étant satisfaits ou très satisfaits du traitement. Globalement, 51% des patients ont déclaré avoir attendu ≤ 40 minutes à la clinique ou au cabinet pour chaque visite d'injection. Et 84% ont déclaré avoir attendu ≤ 20 minutes dans la salle d'examen. Une réduction de 30,4% de la durée moyenne des rendez-vous a été observée entre le 1^{er} et le 6^{ème} mois, principalement en raison de la diminution du temps de traitement.

À 4 mois, 91,2% (n=372/408) des patients se sont déclarés «très» ou «extrêmement positifs» à propos du régime CAB+RPV LA, comparativement à 83,5% (n=350/419) à 1 mois.

Les auteurs concluent que: «*Les données intermédiaires de CARISEL suggèrent que le CAB/RPV est une option thérapeutique alternative intéressante pour les personnes vivant avec le VIH.*» ■

Référence:

Czarnogorski M. Perspectives on the acceptability, appropriateness, feasibility, barriers, and facilitators from patients receiving cabotegravir + rilpivirine long-acting injectable treatment (CAB+RPV LA): interim results from the Cabotegravir and Rilpivirine Implementation Study in European Locations (CARISEL). EACS 2021 - PE2/37.



Vieillesse et VIH: impact d'un trouble neurocognitif associé au VIH

Les troubles neurocognitifs associés au VIH (HAND) restent un problème important pour les personnes vivant avec le VIH (PLWH). Si, depuis l'émergence de la thérapie antirétrovirale, la démence associée au VIH est désormais rare, une déficience cognitive légère à modérée est observée chez 14 à 28% des PLWH de plus de 50 ans.*

C. V.

Reconnue comme un concept multidimensionnel, la qualité de vie est actuellement considérée comme un critère d'évaluation essentiel dans la gestion des maladies chroniques telles que le VIH. Malgré son importance accrue, peu d'études se sont intéressées à la qualité de vie des PLWH souffrant également de troubles cognitifs.

Dans le cadre de l'EACS, une équipe anglaise a fait le point sur ce que nous savons de la qualité de vie des PLWH atteints de HAND depuis l'avènement de la thérapie antirétrovirale combinée (cART).

L'équipe a effectué une large recherche de la littérature dans les bases de données Scopus, Web of Sciences, Medline et PsychInfo pour identifier des articles de recherche originaux qui ont examiné la qualité de vie et ses composantes multidimensionnelles, chez des adultes

ayant accès à un traitement HAART/cART, et souffrant d'au moins deux déficits cognitifs associés au VIH.

Pour leur analyse, les chercheurs ont retenu 15 articles dont huit menées aux Etats-Unis, trois au Canada, deux en Italie, une au Brésil et une au Royaume-Uni. Quatorze études ont utilisé des méthodologies quantitatives, et une des méthodes interprétatives.

Parmi les 2.286 PLWH, 1.052 avaient également reçu un diagnostic de HAND. Parmi les PLWH-HAND, 86,8% étaient sous cART.

Seules quatre études ont utilisé un instrument capable d'examiner la qualité de vie de manière générale. L'analyse a révélé que celle-ci était réduite chez les personnes atteintes de HAND par rapport aux témoins, mais la différence n'était significative que dans deux études.

Les PLWH-HAND ont rapporté des

scores cumulatifs de qualité de vie physique plus faibles, en particulier pour les sous-domaines liés à la douleur et à l'énergie. Ces résultats ont été corroborés par des rapports qualitatifs faisant état d'un mauvais sommeil, de repas manqués, d'une mauvaise adhésion au traitement qui ont probablement un impact sur la santé physique et le bien-être.

Les études qui ont utilisé une mesure de la santé mentale ont trouvé des taux plus élevés de symptômes dépressifs et anxieux chez les PLWH-HAND. Les patients ont rapporté que les HAND ont un impact psychologique majeur, notamment sur l'estime de soi, l'identité, l'humeur, les angoisses concernant l'avenir, et la stigmatisation.

Les HAND ont aussi un impact sur les activités de la vie quotidienne, telles que cuisiner, faire ses courses, gérer son traitement ou ses finances...

Une étude a rapporté que 67% des personnes ayant reçu un diagnostic de HAND étaient considérées comme fonctionnellement handicapées.

Les PLWH-HAND ont souligné qu'ils rencontraient des difficultés à créer et maintenir des relations, que des événements stressants de la vie pouvaient aggraver leurs symptômes cognitifs, que parfois, leurs difficultés cognitives les mettaient en danger et avaient un impact sur leur capacité à travailler.

Les auteurs concluent que: «*Les initiatives qui plaident en faveur d'un vieillissement en bonne santé et d'une amélioration de la qualité de vie des PLWH doivent être étendues afin d'inclure et de comprendre l'expérience des personnes vivant également avec des troubles cognitifs.*»

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les facteurs qui influencent la qualité de vie des PLWH-HAND afin de s'assurer de la pertinence des interventions pour les patients et de les optimiser. ■

* People Living with HIV
Référence: Alford K. et al., Quality of life in people living with HIV-associated neurocognitive disorder: A scoping review study. EACS 2021 - PE3/22



Sans la PrEP, un tiers des nouveaux cas de VIH surviennent chez des MSM* à faible risque

Près d'un homme homosexuel ou bisexuel sur trois chez qui le VIH a été diagnostiqué dans les cliniques de santé sexuelle du Royaume-Uni ne répond pas aux critères de «risque élevé» qui indiqueraient au clinicien qu'il serait un bon candidat pour une prophylaxie préexposition (PrEP).

Heather Boerner

Cela signifie que les personnes qui semblent présenter un risque moindre peuvent malgré tout être de bons candidats pour la PrEP, a déclaré Ann Sullivan, médecin consultant au Chelsea and Westminster Hospital de Londres. «Si les gens se présentent pour la PrEP, c'est qu'ils se sont identifiés comme ayant besoin de PrEP, [et] nous devrions les autoriser à prendre la PrEP», a-t-elle souligné lors de la 18^{ème} édition de la European AIDS Society Conference (EACS 2021). «Nous devons simplement faire confiance aux patients». Si cet essai était composé à 95% d'hommes homosexuels et bisexuels, cette éthique s'applique à tous les autres groupes qui pourraient bénéficier de la PrEP.

Pour l'essai PrEP Impact, les hommes homosexuels ou bisexuels qui ont reçu des soins dans les cliniques de santé sexuelle du *National Health Service*

ont été invités à participer à l'étude, basée sur les directives nationales en matière de PrEP.

Entre octobre 2017 et février 2020, un total de 17.770 hommes gays et bisexuels se sont inscrits à l'essai et ont été appariés à 97.098 hommes gays et bisexuels qui n'utilisaient pas la PrEP. L'âge médian était de 27 ans. Trois hommes cisgenres sur quatre étaient de type caucasien, la plupart vivaient à Londres et plus de la moitié provenaient de quartiers à très faibles revenus.

Les participants et les témoins ont été évalués pour savoir s'ils présentaient un risque particulièrement élevé de contracter le VIH, comme le fait d'avoir utilisé la PrEP, d'avoir subi au moins deux tests de dépistage du VIH, d'avoir eu une infection sexuellement transmissible (IST) bactérienne rectale ou d'avoir été en contact avec une

personne atteinte du VIH ou de la syphilis.

À la fin du mois de février 2020, 24 hommes cisgenres sous PrEP avaient contracté le VIH, contre 670 dans le groupe témoin - soit une réduction de 87% de l'acquisition du VIH. Un seul des 24 hommes cisgenres présentait une forte adhérence à la PrEP (confirmée en laboratoire, mais sans qu'il soit possible d'évaluer si le patient avait vraiment adhéré pleinement à la PrEP pendant toute la durée de l'essai).

Mais lorsqu'ils ont examiné le comportement des personnes qui ont contracté le VIH, les deux groupes ont divergé. Alors que 92% des personnes utilisant la PrEP présentaient des marqueurs de risque accru, ce n'était le cas que de 71% des personnes ne prenant pas de PrEP. Selon Sullivan, cela signifie que les directives de dépistage pour la PrEP ne tiennent pas compte de 29% des personnes présentant un faible risque de contracter le VIH qui ont néanmoins contracté le virus. «Cela me conforte dans l'idée que je dois poser des questions plus ouvertes concernant le risque et ensuite parler davantage de la PrEP», a déclaré Antonio Urbina, professeur de médecine à la *Icahn School of Medicine*. «Le risque est dynamique et change. Et ce qui est génial avec la PrEP, c'est que si le risque augmente ou diminue, si vous avez la PrEP à bord, vous maintenez cette protection contre le VIH».

Les données sur les hommes homosexuels ont également soulevé la question de savoir «qui est laissé de côté» pour Gina Simoncini, directrice médicale du *Philadelphia AIDS Healthcare Foundation Healthcare Center*. «Mon plus gros problème avec ces données est de savoir ce qu'il en est des personnes qui ne vont pas dans les cliniques de santé sexuelle», a-t-elle déclaré. ■

* Men who have Sex with Men

Référence:

Heather Boerner, *Without PrEP, a Third of New HIV Cases Occur in MSM at Low Risk - Medscape - Oct 30, 2021.*

 ACARIZAX®

Environ 50% des patients ayant une allergie aux acariens ont une rhinite allergique et un asthme allergique^(1,2)

ACARIZAX® est la seule désensibilisation allergénique sublinguale en comprimés indiquée pour le traitement de la rhinite allergique ET de l'asthme allergique⁽³⁻⁵⁾

Aidez vos patients allergiques aux acariens à s'attaquer à la cause: choisissez ACARIZAX®⁽³⁾

Prix public (TVAC)
ACARIZAX® 30 co : 88,09€
ACARIZAX® 90 co : 244,44€
Remboursé à 80% par la CNS

Forme pharmaceutique et composition: Acarizax est un lyophilisat oral utilisé dans le cadre d'une immunothérapie allergénique spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) d'acariens, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM dans un lyophilisat oral.

Indication thérapeutique: Acarizax est indiqué chez les adultes (18 à 65 ans) diagnostiqués à partir de l'histoire clinique et de la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) présentant au moins l'une des maladies suivantes: - rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. - asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. Le statut asthmatique du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement. Acarizax est indiqué chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques.

Posologie et mode d'administration: La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) est d'un lyophilisat oral (12 SQ-HDM) par jour. Le traitement par Acarizax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Afin de pouvoir discuter et éventuellement traiter les effets indésirables immédiats, il est recommandé d'effectuer la première prise de lyophilisat oral sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. **Effets cliniques:** L'apparition de l'effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement. Les recommandations thérapeutiques internationales indiquent qu'il faut 3 ans de traitement pour que l'immunothérapie allergénique puisse modifier l'évolution de la maladie. Des données d'efficacité sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement par Acarizax chez l'adulte; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement. Acarizax n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans. Acarizax n'est pas indiqué chez le sujet de plus

de 65 ans. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'un des excipients, un FEV₁ <70% de la valeur théorique lors de l'instauration du traitement, maladies auto-immunes actives ou mal contrôlées, anomalies immunitaires, déficits immunitaires, dépression immunitaire ou maladies néoplasiques malignes actives. Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois. Chez les patients asthmatiques et présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection. Patients présentant une inflammation buccale aiguë sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi:** En cas d'aggravation de l'asthme, d'un état inflammatoire sévère de la cavité buccale, de plaies buccales, ou à la suite d'une chirurgie buccale, y compris d'une extraction dentaire, ou de la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée, ou le traitement en cours par ce médicament doit être temporairement interrompu, afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale. L'instauration d'un traitement par Acarizax chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux acariens par voie sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables. Chez les patients présentant une cardiopathie, le risque de réactions allergiques systémiques peut être plus important. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. **Effets secondaires:** Les patients traités par Acarizax doivent principalement s'attendre à la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, qui disparaîtront en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise d'Acarizax et ce, à chaque prise, pour disparaître en quelques minutes ou plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître. Des cas

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

Références:

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





Le droit de la non-discrimination au soutien des personnes handicapées

Bien qu'il soit extrêmement difficile de déterminer le nombre de personnes handicapées, l'on estime que 15 % des Européens sont atteints d'un handicap. Pour ces personnes, l'insertion et le maintien dans la vie professionnelle peuvent se montrer particulièrement difficiles, notamment en raison de la trop fréquente discrimination à laquelle elles sont confrontées. Dans ce contexte, les médecins ont un rôle important à jouer, que ce soit en tant qu'experts ou lorsqu'une personne souhaite obtenir le statut de travailleur handicapé. Petit tour de la question.

Romain Mertens, chercheur en droits fondamentaux (UNamur)

Dans l'Union européenne, une directive du 27 novembre 2000, transposée en droit luxembourgeois par une loi de 2006, prévoit que toute discrimination à l'égard des travailleurs handicapés est interdite. Pourtant, le phénomène continue d'être observé sur le terrain, comme en témoigne un récent arrêt prononcé par la Cour de justice de l'Union européenne.

Ainsi, dans une décision du 21 octobre dernier, les juges de Luxembourg ont considéré que l'exclusion pure et simple d'une personne aveugle de la fonction (rémunérée) de juré de

jugement des audiences pénales est discriminatoire. Certains dispositifs médico-techniques permettent en effet d'apprécier les preuves visuelles soumises.

De manière générale, l'interdiction des discriminations est prévue par la loi du 28 novembre 2006 sur l'égalité de traitement. Il convient toutefois d'y ajouter le Code pénal qui, en son article 454, inclut l'état de santé dans la liste des critères de discrimination qui sont sanctionnés, mais uniquement sur le plan pénal. Dans ce contexte, les médecins ont un rôle important à

jouer. En effet, leur expertise est essentielle pour déterminer si une personne est handicapée. Il faut noter que l'on peut être la cible d'une discrimination sur la base du handicap, même si l'on ne possède pas le statut de salarié handicapé (voir encadré). Cependant, le travailleur détenteur d'un tel statut aura beaucoup plus facile à prouver son handicap en cas de procédure judiciaire.

Comme il n'existe aucune liste exhaustive des cas de handicap, ce sont les observations médicales réalisées par le professionnel de la santé qui

permettent au juge de tirer toutes les conséquences juridiques de la situation qui lui est soumise.

Selon le droit européen, le handicap vise «une limitation de la capacité, résultant notamment d'atteintes physiques, mentales ou psychiques durables, dont l'interaction avec différentes barrières peut faire obstacle à la pleine et effective participation de la personne concernée à la vie professionnelle sur la base de l'égalité avec les autres travailleurs».

Cette définition du handicap s'aligne sur la Convention relative aux droits des personnes handicapées, que le Grand-Duché du Luxembourg a signée et ratifiée. Il ressort également de cette définition que le handicap est une notion profondément contextuelle.

En effet, un handicap moteur n'est a priori pas une barrière pour la réalisation d'un travail de bureau, mais il peut l'être dans le cadre de certains métiers manuels. Si la qualification

de certaines situations ne fait aucun doute, d'autres sont plus délicates à analyser. Il en va ainsi de l'obésité, qui peut parfois répondre à la définition du handicap.

L'obésité peut-elle être un handicap ?

Qualifiée par certains de «pandémie du siècle», on estime qu'un peu plus de 15% des adultes luxembourgeois sont obèses. Bien que l'obésité ne soit pas visée en tant que telle par la loi luxembourgeoise, la jurisprudence européenne a eu l'occasion de préciser que l'obésité pouvait, dans certains cas, constituer un handicap.

Dans un arrêt prononcé en 2014, la Cour de justice de l'Union européenne a dû se prononcer sur la situation d'un gardien d'enfant licencié, Monsieur Kaltoft, qui contestait son renvoi, au motif que celui-ci aurait été motivé par son obésité.

La juridiction européenne a ainsi pu préciser que le handicap ne concerne

«pas uniquement une impossibilité d'exercer une activité professionnelle, mais également une gêne à l'exercice d'une telle activité».

De plus, la Cour estime que la qualification de handicap n'est pas forcément exclue au motif que le travailleur serait à l'origine ou aurait pu contribuer à son handicap.

Dès lors, l'obésité est susceptible d'être considérée comme un handicap au sens du droit européen, notamment si elle entraîne une réduction de la mobilité ou génère certaines pathologies qui entravent l'exécution du travail.

Dans un arrêt rendu en 2018, la Cour de justice a confirmé son analyse et soulevé le caractère éventuellement mixte du handicap. En l'espèce, il s'agissait d'un agent de nettoyage handicapé à 37%. Selon l'expertise réalisée, 32% du handicap résultait d'une maladie endocrino-métabolique (obésité) et d'une limitation fonctionnelle de la colonne vertébrale, tandis que le reste était causé par des facteurs sociaux externes.

Dans cet arrêt, la Cour a estimé que le renvoi d'un travailleur handicapé, en

«La jurisprudence européenne a eu l'occasion de préciser que l'obésité pouvait, dans certains cas, constituer un handicap.»

Le statut de salarié handicapé au Grand-Duché de Luxembourg

Toute personne atteinte d'un handicap qui souhaite s'insérer dans la vie professionnelle ou qui y est déjà active peut déposer un dossier en vue d'obtenir le statut de travailleur handicapé. Pour ce faire, il est requis que la diminution de capacité de travail atteigne minimum 30%. L'octroi du statut de travailleur handicapé permet l'intervention des pouvoirs publics pour faciliter le maintien dans la vie professionnelle, par exemple via la prise en charge des frais de transport, d'équipements professionnels adaptés, voire d'une participation au salaire.

Les médecins généralistes spécialistes ont un rôle important dans la constitution du dossier administratif, car tout demandeur doit fournir un rapport médical récent établi par le médecin traitant, éventuellement complété par des

rapports de médecins spécialistes. Ces rapports précisent les causes de la diminution de capacité de travail ainsi que, le cas échéant, l'état de santé actuel du demandeur et l'évolution prévisible de son handicap. À la différence du droit de la non-discrimination, le statut de travailleur handicapé ne peut être accordé que si le handicap est le résultat d'un accident du travail, d'événements de guerre ou d'une déficience physique, mentale, sensorielle ou psychique, éventuellement combinée à des difficultés psychosociales.

La loi prévoit que les dossiers sont examinés par une commission médicale, composée de cinq médecins. Trois doivent avoir une spécialisation dans les domaines de la rééducation et de la réadaptation fonctionnelles ou de la psychiatrie. Les deux autres représentent respectivement le ministre de la Santé et le contrôle médical de la sécurité sociale.



«Le droit européen ne va toutefois pas jusqu'à considérer que tout problème de santé constitue un handicap.»

raison d'absences intermittentes liées à son handicap, pouvait, dans certains cas, constituer une discrimination.

L'importance des aménagements raisonnables et de l'inclusion

Face à un travailleur handicapé, il convient de laisser toute leur place aux aménagements raisonnables. Selon la directive européenne, l'employeur doit prendre «les mesures appropriées, en fonction des besoins dans une situation concrète, pour permettre à une personne handicapée d'accéder à un emploi, de l'exercer ou d'y progresser, ou pour qu'une formation lui soit dispensée, sauf si ces mesures imposent à l'employeur une charge disproportionnée».

Plus les pouvoirs publics interviennent auprès de l'employeur pour rendre soutenable l'accueil de travailleurs handicapés, plus il est difficile pour l'employeur de prétendre que les aménagements impliquent une charge disproportionnée. Refuser de mettre

en place des aménagements raisonnables constitue donc une potentielle discrimination.

À nouveau, les professionnels de la santé, particulièrement les médecins du travail, ont un rôle important à jouer en proposant des aménagements susceptibles de permettre au travailleur handicapé d'effectuer sa mission.

L'esprit global de la directive européenne 2000/78 est donc de lutter contre la discrimination que subissent les personnes handicapées de la manière la plus large possible. Dans cette perspective, la Cour de justice a d'ailleurs admis qu'une discrimination sur la base du handicap pouvait être commise à l'égard d'un travailleur dont l'enfant est handicapé.

L'affaire concernait Madame Coleman, dont le fils souffrait de crises d'apnée, de laryngomalacie et de bronchomalacie congénitales. Considérant qu'elle avait subi un traitement défavorable de la part de son employeur en raison des soins qu'elle

apportait à son fils, elle a saisi les tribunaux. La justice européenne a estimé qu'un tel traitement pouvait constituer une discrimination sur la base du handicap.

Le droit européen ne va toutefois pas jusqu'à considérer que tout problème de santé constitue un handicap. Ainsi, dans une affaire plus ancienne, la Cour de justice indique qu'une «assimilation pure et simple» de la maladie au handicap est exclue. Un des critères est notamment que le handicap implique une entrave de longue durée à la participation à la vie professionnelle.

L'affaire concernait en l'occurrence Madame Sonia Chacon Navas, qui avait été licenciée par son employeur en raison d'une maladie dont elle souffrait. Sans autres détails, la Cour de justice n'a pas pu indiquer qu'elle avait été discriminée sur la base du handicap, mais il est possible que ce soit le cas selon la nature de la maladie. Par ailleurs, même si la protection contre la discrimination est exclue, il reste toujours possible d'intenter une action pour licenciement abusif.

Pour conclure, le droit européen et les décisions de justice qui le concrétisent visent avant tout à favoriser l'inclusion de tous les travailleurs. Les considérants de la directive européenne 2000/78 soulignent qu'il s'agit d'un enjeu d'intégration économique et sociale.

Comme la jurisprudence évoquée dans les lignes qui précèdent le montre, le handicap est une réalité complexe.

Dans ce cadre, les professionnels de la santé ont un rôle de premier plan à jouer pour reconnaître les cas de handicap, accompagner les employeurs dans leurs démarches d'inclusion et, le cas échéant, permettre, par leur expertise, au droit de la non-discrimination de se déployer. ■

DENOMINATION DU MEDICAMENT CitraFleet, poudre pour solution buvable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque sachet de 15,08 g contient les ingrédients actifs suivants : Picosulfate de sodium 10 mg, Oxyde de magnésium léger 3,5 g, Acide citrique 10,97 g. **Excipients à effet notable** : chaque sachet contient également 5 mmol (ou 195 mg) de potassium et de sodium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour solution buvable. Poudre cristalline blanche (arôme citron). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique. CitraFleet est indiqué chez les adultes (sujets âgés compris) à partir de 18 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Adultes (sujets âgés compris) à partir de 18 ans Le traitement peut être pris selon les modalités suivantes : Généralement, un sachet la veille au soir de l'examen et le second sachet le matin du jour de l'examen. Les deux sachets l'après-midi et le soir la veille de l'examen. Ce protocole est plus approprié si l'examen se déroule le matin tôt. Les deux sachets le matin, le jour de la procédure. Ce régime n'est adéquat que lorsque la procédure est prévue l'après-midi ou le soir. Il doit s'écouler au moins 5 heures entre la prise des 2 sachets. Le patient sera à jeun avant l'examen (habituellement pendant au moins 2 heures) conformément aux exigences de l'anesthésie générale. Mode d'administration Voie orale. Un régime sans résidu ou l'ingestion uniquement de liquides clairs sont recommandés la veille de l'examen. Aucune nourriture solide ne doit être ingérée à compter du début de la préparation jusqu'à la fin de l'examen. Parce que l'osmolarité du produit doit être maintenue pour obtenir l'effet souhaité, chaque sachet devra être reconstitué dans un verre d'eau. Ne pas diluer le produit en buvant des liquides juste après la prise de chaque sachet. 10 minutes après l'administration de chaque sachet reconstitué, il est recommandé de boire approximativement 1,5 à 2 litres de différents liquides clairs à raison de 250 mL à 400 mL par heure. Des bouillons dégraissés et/ou des solutions équilibrées en électrolytes sont recommandés. Il est conseillé de ne pas boire que de l'eau claire ou déminéralisée. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients, insuffisance cardiaque congestive, déshydratation sévère, hypermagnésémie, rétention gastrique, ulcération gastro-intestinale, colite toxique, mégacolon toxique, iléus, nausée et vomissements, ascite, affections abdominales aiguës relevant de la chirurgie comme une appendicite aiguë et une occlusion ou une perforation gastro-intestinale connue ou suspectée. Ne pas utiliser chez les patients présentant une rhabdomyolyse dans la mesure où les laxatifs peuvent induire une rhabdomyolyse et ainsi aggraver la pathologie. Ne pas utiliser chez les patients au cours de la phase aiguë d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, comme une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale, une accumulation de magnésium dans le plasma est possible. Une autre préparation devra être utilisée dans de tels cas. **EFFETS INDESIRABLES** Lors des essais cliniques utilisant une association de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient en rapport avec des effets directs sur l'intestin (douleurs abdominales et nausée) et liés aux conséquences d'une diarrhée et d'une déshydratation (troubles du sommeil, sécheresse buccale, soif, céphalées, fatigue). Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification des systèmes d'organes MedDRA et le terme préconisé, sur la base de la convention suivante en matière de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$). Le calcul des fréquences repose sur les données issues de l'analyse des essais cliniques. Les effets indésirables non rapportés lors de ces essais cliniques sont classés sous « Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ». **Affections du système immunitaire** Fréquence indéterminée : réaction anaphylactoïde, hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquence indéterminée : hyponatrémie. Fréquence indéterminée : hypokaliémie. **Affections psychiatriques** Fréquent : Troubles du sommeil. **Affections du système nerveux** Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges. Fréquence indéterminée : épilepsie, crises tonico-cloniques, convulsions, état confusionnel. **Affections vasculaires** Peu fréquent : hypotension orthostatique. **Affections gastro-intestinales** Très fréquent : douleurs abdominales. Fréquent : sécheresse buccale, nausée, météorisme, gêne anale, proctalgie. Peu fréquent : vomissements, incontinence fécale. Fréquence indéterminée : diarrhée*, flatulence. * La diarrhée est le principal effet clinique indésirable de CitraFleet. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquence indéterminée : éruptions cutanées (comprenant éruptions érythémateuses et maculopapuleuses), urticaire, prurit, purpura. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : soif, fatigue. Fréquence indéterminée : doubleur. L'hyponatrémie a été signalée avec ou sans convulsions associées. Chez les patients épileptiques, des cas de crises/convulsions tonico-cloniques ne s'accompagnant pas d'hyponatrémie ont été rapportés. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Casen Recordati, S.L. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE 439372 - LU 2013110382. **MODE DE DELIVRANCE** Médicament non soumis à prescription médicale **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 05/2021.

Références: 1. E. Waldmann et al. United European Gastroenterology Journal 2019, Vol. 7(1): 114-142. 2. P. Rocha et al. World J Gastrointest Endosc 2018 December 16; 10(12): 422-441. 3. Si. Seo et al, Int J Colorectal Dis 2018, 33(5): 541-548. 4. I. van Lieshout et al., United European Gastroenterol J, 2017 Nov;5(7):917-943. 5. Katz et al Am J Gastroenterol. 2013 Mar;108(3):401-9. 6. C. Briot et al. J Crohns Colitis 2019 Sep 19;13(9):1121-1130. 7. G. Manes et al. Colorectal Dis 2013 Sep;15(9):1145-53. 8. S. Schreiber et al. Endoscopy 2019 Jan;51(1):73-84. 9. Citrafleet RCP, dernière version 10. Kim J et al, Intest Res 2019; 17:413-418.

Recordati SRL - Avenue du Bourgmeestre Etienne Demunter
5, 1090 Jette, Belgique 2021/111/RecBE - Septembre - date
d'approbation du matériel 09/2021



Citrafleet® 2 sachets : 18,92 €



SOLUTION DE LAVAGE INTESTINAL EFFICACE avec un goût citronné¹⁻¹⁰

- ▶▶ Une efficacité prouvée^{1-8,10}
- ▶▶ Bien toléré et une adhérence au traitement accrue^{4,6-8,10}
- ▶▶ Seulement 2x150 ml de la solution Citrafleet® et 2x1,5 à 2l d'hydratation supplémentaire au choix*

Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique. Indiqué chez les adultes à partir de 18 ans.



*Boire 1,5 à 2l de différents liquides clairs, comme des bouillons dégraissés et/ou des solutions équilibrées en électrolytes. Il est conseillé de ne pas boire que de l'eau.



Accoucheurs au Grand-Duché

Pauvres sages-femmes: à Luxembourg comme partout en Europe, elles juraient devant le curé de leur paroisse ou devant le magistrat de s'abstenir de pratiques magiques - restriction déjà sensible de leur répertoire. Mais avant tout, elles devaient jurer de ne pas se servir d'instruments: elles se heurtaient là à un interdit formel issu de la profession des chirurgiens qui redoutaient le pire pour les malades, si on laissait des personnes peu instruites s'affairer autour d'une malade; peur pour les malades, mais peur également pour le monopole dont ils jouissaient.

Dr Henri Kugener

Les médecins étaient généralement tenus à l'écart des accouchements et entraient en jeu tout juste, quand les choses étaient sur le point de mal tourner ou alors, quand les choses avaient déjà mal tourné. Les chirurgiens étaient appelés à assister aux accouchements en dérive - au 17^{ème} siècle ils n'étaient pas de vrais accoucheurs, mais plutôt des «*terminateurs*» qu'on appelait pour morceler le fœtus mort - aspect des plus pénibles, sans aucun doute, de leur métier. En 1675 les chirurgiens décapitèrent un enfant à Luxembourg et l'excisèrent (28 août 1675, registre de la paroisse

St. Nicolas à Luxembourg) - en vain, la femme mourut.

Activité moins connue puisque moins spectaculaire des chirurgiens: la saignée des femmes enceintes. Voici la position de Richard Desse (1648-1710), médecin de l'Hôpital Royal de Luxembourg en 1690: «*La plupart des femmes supportent moins la saignée, si ce n'est dans la suppression, ou le peu d'évacuation de leurs mois, à cause de leur complexion plus tendre & plus délicate. Les femmes enceintes généralement parlant ne doivent être saignées qu'avec beaucoup de circonspection*

dans les premiers termes et sur la fin de leurs grossesses, il est certain néanmoins qu'il y a beaucoup de femmes for sanguines qui mangent beaucoup, et qui font peu d'exercice, lesquelles auraient besoin d'être plutôt saignées dans les premiers mois de leurs grossesses que dans les derniers, pour diminuer la quantité du sang menstruel que l'enfant trop jeune et délicat ne peut toujours employer pour sa nourriture et qu'un long séjour dispose à se corrompre et à augmenter ainsi les incommodités de cet état fâcheux par luy-même» (Traité de la véritable connaissance des fièvres continues, intermittentes, pourprées, pestilentielles et de la peste, 1691 pp.171-172).

Desse considère la saignée comme indiquée du 7 au 9^{ème} mois, avec la restriction «en cas de besoin». Ce médecin, inconnu de tous les dictionnaires, nous étonne par une autre remarque: «*il y a moins à craindre de saigner une femme grosse dans le huitième mois que dans le septième et que l'accouchement prématuré est moins dangereux dans le huitième que dans le septième mois*» (pp.173-174). Il se mit donc courageusement en opposition avec tous ceux de ses confrères qui appréhendaient bien plus un accouchement au 8^{ème} mois qu'un accouchement au 7^{ème}. Son épouse ayant accouché à Luxembourg en 1685 et 89 et la famille Desse entretenant des relations étroites avec le médecin de ville Pierre Viten (+1708), nous sommes en droit de voir dans ces considérations pondérées et circonspectes l'opinion générale à Luxembourg à cette époque.

Les actes de réception de sages-femmes nous révèlent quelques noms de médecins du 18^{ème} siècle, payés pour contrôler les candidates-accoucheuses: les médecins et chirurgiens en question devaient bien avoir une certaine réputation obstétricale pour être désignés comme experts par le magistrat de la ville plutôt que d'autres. Une césarienne pratiquée

à Luxembourg-ville en 1717 (1^{er} décembre 1717, registre paroisse St. Nicolas/Luxembourg) mérite d'être citée: la femme mourut, les chirurgiens ouvrirent le ventre et ne trouvèrent rien «*nil inventum*» joli cas de faux-diagnostic !

La femme qu'on opéra 5 ans plus tard (6 décembre 1722, registre paroisse St. Nicolas/Luxembourg) était bel et bien enceinte. Remarquez la technique sophistiquée: le prêtre est sur place et a donné l'absolution à la femme mourante. Le chirurgien est là - reste à attendre que la femme daigne mourir ! A sa mort on lui ouvre la bouche à l'aide d'un instrument probablement improvisé que le document appelle «cuillère», technique courante à l'époque pour permettre à l'enfant [sic] de respirer ! Le chirurgien ouvre le flanc de la femme et en retire l'enfant en état de mort apparente - mais assez vivant quand même pour justifier un baptême.

L'obstétrique devint un métier lucratif, qui, au 18^{ème} siècle pouvait parfaitement nourrir un homme. Les exemples français de Julien Clement (1649-1728) honoré d'un titre de noblesse en 1711, et d'André Levret (1703-1780) nommé «Accoucheur de la Cour» en 1760 ne manquaient certainement pas d'exciter l'imagination des jeunes. Plusieurs de nos concitoyens prirent goût à cet art qui promettait les honneurs suprêmes - pourvu qu'on se fasse remarquer par la noblesse: Henri Népomucène Crantz (1722-1797), fils du mayeur de Roodt-Simmern, fit ses études de médecine à Louvain - la seule université ouverte à nos étudiants à l'époque - et s'y fit remarquer par le grand Van Swieten (1700-1772), qui l'emmena à la cour

de Vienne où ils firent carrière tous les deux: Swieten comme médecin de la reine, Crantz comme son accoucheur.

A Luxembourg pendant ce temps, l'obstétrique masculine était à ses premiers pas. André Martigny (1740-1792) originaire de Longwy et diplômé à l'université de Pont-à-Mousson présenta en 1757 une thèse à sujet obstétrical au Prof. Karl-Joseph van Rossum de Louvain avant d'être admis à la pratique à Luxembourg-ville; parvenu au poste de Médecin de ville, il avait à sa charge la surveillance des sages-femmes - nous manquons malheureusement de toute trace d'une activité obstétricale propre à ce médecin: étant „*licentiatus*” il est très probable que ses aspirations obstétricales étaient plutôt du genre académique et qu'il n'était pas mécontent quand les chirurgiens s'occupaient de la «*basse*» besogne...

La triste histoire du forceps des Chamberlen et les intrigues liées est connue, le commun des praticiens pouvait se procurer l'instrument dès 1724. Le Forceps n'est jamais cité expressis verbis dans nos textes paroissiaux du 18^{ème} siècle. L'extraction dont il est question à Weiswampach en 1782 «*a chirurgo ex utero materno extracta*» (AEL, registres paroissiaux microfilm N°167 Weiswampach fol 243) ne fut probablement pas une césarienne mais un forceps - puisque la patiente survécut, ne fut-ce que jusqu'au lendemain. Le même doute dans un cas de Basbellain en date du 14 septembre 1783 «*ope chirurgie praeviae ex utero matris extracta*». De 1780 à 1790 les mêmes archives citent le nom du chirurgien Jean Mercher (1736-1804). Originaire de Simmern, il avait fait carrière dans les armées autrichiennes, avant de s'établir dans les Ardennes luxembourgeoises,

à Troisvierges. Il fut à plusieurs reprises appelé pour terminer un accouchement: «16.12.1779: *in utero a chirurgo D: Joe Mercher ex ulfflingen Baptizatus, ibique mortuus, dein vi extractus fuit filius Ottonis Mathiae Lusges et Theresiae Post conj. in Weiswampach*» (AEL Mf R.P.N°168 fol 11).

Un accoucheur s'établit à Luxembourg-ville vers cette époque: Jean Collinet (1750 -1823), fils de tisserand, prit modestement résidence au quartier du Pfaffenthal - ce domicile à lui seul suffit pour dépeindre sa situation sociale. Homme du peuple, habitant avec les pauvres, homme à statut social probablement très bas, à revenus extrêmement modestes d'après les registres d'impôts, il était le seul dispensateur de soins médicaux à vivre dans un faubourg. Les vrais médecins habitaient tous dans la ville-haute. Ses activités s'étendaient à une dizaine de kilomètres dans les alentours au moins: Il accoucha des femmes au moins jusqu'en 1817 et s'éteignit le 28 janvier 1823 non sans avoir légué son savoir professionnel à la sage-femme Marguerite Dichter épouse Linden de Clausen, qui déclarait avoir travaillé pendant deux années sous son contrôle, une formation non reconnue d'ailleurs par les autorités. De même, le certificat délivré par Collinet à la sage-femme Elisabeth Herman veuve Henri Thiry ne suffisait pas pour une autorisation à la pratique.

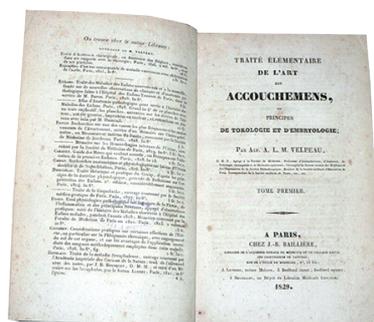
Le manque de sages-femmes ayant une formation à niveau international fut cruellement ressenti par les responsables de la ville de Luxembourg. Comment expliquer autrement le fait, qu'en 1762 le magistrat fit venir de Metz la sage-femme Cuynet. On espérait manifestement faire profiter nos femmes des progrès réalisés par l'obstétrique française. Le chirurgien Pierre Schmit (1762-1832) nous apparaît comme un vrai filou. Originaire d'Arlon, il eut l'astuce d'épouser à Luxembourg Anne Hedin, fille de ladite sage-femme Cuynet ! Peu après

«Les médecins étaient généralement tenus à l'écart des accouchements et entraient en jeu tout juste, quand les choses étaient sur le point de mal tourner ou alors, quand les choses avaient déjà mal tourné.»

ce mariage il vint s'établir à Luxembourg et s'y adonna... à l'obstétrique. Un autre Schmit est considéré par notre confrère Jean-Paul Pundel (1921-1993) de bonne mémoire, comme le premier de nos accoucheurs: de ce Nicolas Schmit, que les documents nomment «*professeur de médecine en résidence à Echternach*», je n'ai pu retrouver que des empreintes indirectes, toutes bien postérieures à 1750, date d'installation proposée par Pundel. Il vécut à Echternach vers 1790 où il était le médecin de la famille de Soubise - son affinité pour la noblesse l'obligeait manifestement à quitter notre pays à l'arrivée des Français. Perte regrettable, mais compensée de suite: la scène obstétricale en effet s'enrichit à cette époque d'un autre personnage, fort intéressant malgré l'absence de titre professoral, et dont le rayonnement allait avoir une certaine influence sur le développement de notre obstétrique: le docteur Jacques Dutreux (1768-1823), fils de chirurgien - le témoignage de sa réception comme accoucheur est signé par Luc Jean Boer (1751-1835), professeur impérial et royal à l'école pratique de l'accouchement à Vienne le 26 avril 1794. Il avait sûrement élevé Dutreux dans cette tradition douce typiquement autrichienne et lui avait appris l'usage plus que modéré des «grands moyens» comme crochets ou forceps qui jouissaient d'une réputation particulière en France.

Cet exemple nous montre qu'une formation spécifique pour accoucheurs avait été mise en place au 18^{ème} siècle, en France comme ailleurs. Phénomène tout à fait remarquable: d'apprentis-accoucheurs les médecins très vite devinrent maîtres-enseignants. A peine avaient-ils appris à accoucher qu'ils apprirent aux sages-femmes comment faire ! Nous avons vu que la

profession de sage-femme était sur le point de disparaître au début du 19^{ème} siècle. En Grande-Bretagne et aux USA en particulier le corps médical fit tout pour faire un terme à l'activité de ces femmes. Velpeau (Traité de l'Art des Accouchements, 1835 p.12) en France en 1835 décrochait la palme: «*Il est permis de conclure que le progrès naturel des sociétés humaines tend à faire disparaître les fonctions de sage-femme du rang des professions scientifiques, pour les réduire à celle de garde-malades instruites et prudentes*».



Tous ne pensaient pas comme lui. Au lieu de les écarter, pourquoi ne pas donner à ces femmes de bonne volonté une formation professionnelle scientifique ? C'est l'attitude que l'on observe dans la plupart des pays européens. C'est dans ce sens qu'au tournant du 18 et du 19^{ème} siècle que fut activée l'idée d'une école d'accouchement à Luxembourg. Des accoucheurs susceptibles de professer un cours vivaient en assez grand nombre à Luxembourg - le brassage humain qui s'effectua du temps de la révolution française avait amené de nouveaux visages. Un document de 1802 dénomme de chirurgien Augustin Weber (1762-1844) «*accoucheur*». Richard Cornely (*1774) originaire d'Andernach sur le Rhin professait comme accoucheur à cette époque à Luxembourg-ville et y instruisit des sages-femmes. Un certain Jean-Bap-

tiste-François Giroud «pharmacien, oculiste et accoucheur» s'établit vers 1798. Un autre Français d'origine, Michel Darreye (1767-1848) est documenté à plusieurs reprises comme accoucheur: les qualifications professionnelles de ces hommes manifestement n'égalait pas celle de Dutreux, et c'est bien lui que la préfecture chargea en 1805 de l'élaboration d'un projet de maternité à Luxembourg...

Avec Dutreux, Luxembourg disposa d'un accoucheur de format, qui, hélas, mourut en 1823 déjà. Un accoucheur académicien «de bonne famille» s'installa juste cette année-là: Jean-Théodore Wurth (1803-1852), fils du médecin Jean-Baptiste Wurth (1762-1826) de Luxembourg, avait reçu sa formation à Liège où il fut promu docteur en 1823. Ce n'est que très indirectement d'ailleurs que nous sommes renseignés sur ses activités d'accoucheur. Le 29.1.1835 il déclara la naissance d'un enfant du marchand Raphael Levy, le 22.12.1838 il déclara la naissance d'un enfant de l'avocat Charles Metz. L'administration hollandaise qui entretemps avait pris la relève de celle des Français, aborda, elle-aussi, le problème d'une école pour sages-femmes et suggéra dès 1825 la création d'une école de sages-femmes à Luxembourg, ce furent encore des médecins, messieurs Pondrom et Wurth qui furent chargés du projet. Dutreux étant mort en 1823, on demanda à André Pondrom (1787-1859), un «*calme observateur aux manières aussi douces qu'affables*» (Neyen, Biographie nationale Tome II, p.59), établi dans la ville depuis 1816, de secourir le jeune Théodore Wurth (1802-1852). L'administration proposa un cours bilingue, Pondrom enseignant en langue allemande, Wurth en français - malgré cet effort le duo Wurth/Pondrom - tous les deux des célibataires - échoua, tout comme leurs prédécesseurs. Le même sort fut réservé à une tentative en 1828, quand les autorités essayèrent de suivre l'exemple donné par le chirurgien Etienne-Pierre Morlanne (1772-1862),

«Une formation spécifique pour accoucheurs avait été mise en place au 18^{ème} siècle, en France comme ailleurs.»

▼ Le 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: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (mAb) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques: Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique: Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Tremfya est indiqué. **Posologie:** Psoriasis en plaques: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. Rhumatisme psoriasique: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. **Populations particulières:** Personnes âgées (≥ 65 ans): Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir Résumé des caractéristiques du produit. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir Résumé des caractéristiques du produit et la notice « Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active); voir Résumé des caractéristiques du produit. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes: Fréquent: Effet indésirable. Infections et infections: Très fréquent: Infections des voies respiratoires. Peu fréquent: Infections à Herpes simplex, Dermatozytoses, Gastro-entérite, Affections du système immunitaire. Peu fréquent: Hypersensibilité. Anaphylaxie. Affections du système nerveux: Fréquent: Céphalée. Affections gastro-intestinales: Fréquent: Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Urticaire, Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Réactions au site d'injection. Investigations: Fréquent: Augmentation des transaminases. Peu fréquent: Diminution du nombre de neutrophiles. Description de certains effets indésirables: Augmentation des transaminases: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase II sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases augmentant augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation d'enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, anomalies des tests de la fonction hépatique, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par Tremfya (6,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (6,1 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient < 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 à ≤ 5 x LSN ou > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines (tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases a été transitoire et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique:** Jusqu'à la semaine 24*: A: Placebo N: 370 - B: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N: 373 - C: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N: 371. Jusqu'à 1 an†: D: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N: 373 - E: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N: 371. ALAT: A: 30,0% - B: 28,2% - C: 35,0% - D: 33,5% - E: 41,2%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 1,4% - B: 1,1% - C: 2,7% - D: 1,6% - E: 4,6%. > 5 x LSN: A: 0,0% - B: 0,8% - C: 1,1% - D: 1,1% - E: 1,1%. ASAT: A: 1,3% - B: 1,3% - C: 2,7% - D: 1,6% - E: 4,6%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 20,0% - B: 18,8% - C: 21,6% - D: 22,8% - E: 27,8%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 0,5% - B: 1,0% - C: 1,6% - D: 2,9% - E: 3,8%. > 5 x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,0% - D: 0,6% - E: 1,0%. *période contrôlée versus placebo; †patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (réf. franc.). Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. Gastro-entérite: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites ont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont présenté une gastro-entérite. Des gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques sur le psoriasis étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Réactions au site d'injection: Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, les patients atteints de réactions au site d'injection ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo: 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté une réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Immunogénéicité/Immunogénicité de Tremfya: Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Immunogénéicité/Immunogénicité de Tremfya: Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Immunogénéicité/Immunogénicité de Tremfya: Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis.

21,6% - D: 22,8% - E: 27,8%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 0,5% - B: 1,0% - C: 1,6% - D: 2,9% - E: 3,8%. > 5 x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,0% - D: 0,6% - E: 1,0%. *période contrôlée versus placebo; †patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (réf. franc.). Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. Gastro-entérite: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites ont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont présenté une gastro-entérite. Des gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques sur le psoriasis étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Réactions au site d'injection: Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, les patients atteints de réactions au site d'injection ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo: 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté une réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Immunogénéicité/Immunogénicité de Tremfya: Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Immunogénéicité/Immunogénicité de Tremfya: Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis.

Complete and durable skin clearance¹
 ✓ Plus de 50% de patients souffrant de psoriasis atteint et maintiennent un PASI 100, sur base de données sur 5 ans.¹

Tremfya® (guselkumab) Lasting, consistent relief¹

FOR A LIFE THAT'S NON-STOP

NOUVELLE INDICATION DANS L'ARTHRITE PSORIASIQUE²

Complete and durable skin clearance¹

✓ Plus de 50% de patients souffrant de psoriasis atteint et maintiennent un PASI 100, sur base de données sur 5 ans.¹

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.²

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.²

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

Tableau 1: Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes: Fréquent: Effet indésirable. Infections et infections: Très fréquent: Infections des voies respiratoires. Peu fréquent: Infections à Herpes simplex, Dermatozytoses, Gastro-entérite, Affections du système immunitaire. Peu fréquent: Hypersensibilité. Anaphylaxie. Affections du système nerveux: Fréquent: Céphalée. Affections gastro-intestinales: Fréquent: Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Urticaire, Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Réactions au site d'injection. Investigations: Fréquent: Augmentation des transaminases. Peu fréquent: Diminution du nombre de neutrophiles. Description de certains effets indésirables: Augmentation des transaminases: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase II sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases augmentant augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation d'enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, anomalies des tests de la fonction hépatique, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par Tremfya (6,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (6,1 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient < 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 à ≤ 5 x LSN ou > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines (tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases a été transitoire et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique:** Jusqu'à la semaine 24*: A: Placebo N: 370 - B: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N: 373 - C: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N: 371. Jusqu'à 1 an†: D: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N: 373 - E: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N: 371. ALAT: A: 30,0% - B: 28,2% - C: 35,0% - D: 33,5% - E: 41,2%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 1,4% - B: 1,1% - C: 2,7% - D: 1,6% - E: 4,6%. > 5 x LSN: A: 0,0% - B: 0,8% - C: 1,1% - D: 1,1% - E: 1,1%. ASAT: A: 1,3% - B: 1,3% - C: 2,7% - D: 1,6% - E: 4,6%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 20,0% - B: 18,8% - C: 21,6% - D: 22,8% - E: 27,8%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 0,5% - B: 1,0% - C: 1,6% - D: 2,9% - E: 3,8%. > 5 x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,0% - D: 0,6% - E: 1,0%. *période contrôlée versus placebo; †patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (réf. franc.). Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. Gastro-entérite: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites ont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont présenté une gastro-entérite. Des gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques sur le psoriasis étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Réactions au site d'injection: Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, les patients atteints de réactions au site d'injection ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo: 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté une réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Immunogénéicité/Immunogénicité de Tremfya: Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Immunogénéicité/Immunogénicité de Tremfya: Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis.

indésirables: médicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1171234/001 1 seringue préremplie; EU/1171234/002 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

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

Téléphone: 800 29 504 • **E-mail:** janssen@jacbe.jnj.com • **Internet:** www.janssen.com/belgium



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, indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, 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.



fondateur des «*Soeurs de la Charité Maternelle*» à Metz, en stipulant une école à Diekirch. Nous ignorons, si un médecin pistonnait le projet, soit: l'envoi de candidats vers des écoles étrangères était trop facile à réaliser, la pression ne suffisait pas pour faire aboutir pareil projet, et l'entreprise échoua. En 1845 le médecin Claude-Auguste Neyen (1809-1882), un praticien originaire de Luxembourg-ville et y établi, se fit le porte-parole d'un «*Projet d'un établissement de charité maternelle et d'une école d'accouchements à établir à Luxembourg*».

Un arrêté Royal publié au Mémorial administratif du 31 janvier 1823 obligeait les docteurs en accouchement de posséder

- un forceps,
- un pelvimètre,
- des pessaires de différentes grosseurs.

Le levier n'est pas mentionné, ni le crochet. Aucune obligation matérielle d'ailleurs pour les chirurgiens et les simples accoucheurs de posséder pareil instrument spécifique. Un règlement royal du 12 octobre 1841 exigeait l'établissement d'une liste d'instruments indispensables pour tout accoucheur, une liste à réviser tous les 5 ans. En cas de contrôle, l'accoucheur encourait une amende de 5 florins pour chaque instrument manquant ou en mauvais état:

Depuis l'arrêté du 20 janvier 1843 les accoucheurs luxembourgeois devaient être munis

- d'un forceps,
- de crochets (mousse et aigu),
- d'un spéculum utérin et
- de «lacs» - c.à.d. de bandelettes servant à fixer une extrémité de l'enfant en cas de version interne, mais utilisés également pour corriger la direction de la traction du forceps.

Les pessaires, mais surtout le pelvimètre, pour une raison inconnue, ne

figurent plus dans cette liste - qui n'a d'ailleurs pas été revue depuis 1843 - quelle belle tâche pour un employé plein-temps du ministère de la santé !

Les accoucheurs au 18^{ème} siècle n'osaient jeter un coup d'oeil sur les organes de leurs patientes. Malgré la reconnaissance universitaire de l'art obstétrical l'examen des parties intimes restait - aux yeux des patientes - pendant de longues années un élément louche dans les activités médicales. Quand vers 1766 le médecin renommé Wrisberg auscultait les mouvements du fœtus en appliquant son oreille sur le ventre de la patiente, le grand Osiander lui fit la remarque qu'en pratique privée cette méthode était rejetée par la plupart des femmes. L'auscultation au moyen du stéthoscope, que les accoucheurs appelaient «*métroscope*», rendait inutile ce contact par trop familier. Il fit son apparition en 1822, quand Kergardec (1787-?) transposait la découverte de Laennec à l'obstétrique... Cent ans après, l'instrument était devenu l'apanage du médecin. Il n'eut jamais l'honneur d'une réglementation légale au Luxembourg.

En 1867 la Société des Sciences médicales du Grand-Duché mettait à la disposition de ses membres une «*Boîte pour accouchements difficiles*» contenant céphalotribes, perce-crânes etc. Le contenu de la boîte resta inchangé en 1871. En 1893 ladite boîte ne contenait plus la vessie-tampon de monsieur Bivort, mort en 1884.

Les instruments s'étaient diversifiés. Les perforateurs en particulier abondaient:

- 1 forceps de TARNIER,
 - 1 forceps de LEVRET,
 - 1 cranioclaste de BRAUN,
 - 1 perforateur de BRAUN,
 - 1 perforateur de LEISNIG,
 - 1 perforateur de BLOT,
 - 1 perforateur couvert de SMELLIE.
- (Liste de 1882, cit. A.-J. STURM, Recueil des Lois, 1882).

En cas d'urgence le praticien avait du mal à se procurer ces instruments ! C'est pourquoi à partir de 1893 les instruments étaient en dépôt chez le fabricant Joseph Moitzheim (Bull. soc.d.sc.med. 1893 p.XVI). Une autre liste d'instruments en usage à l'époque se trouve dans les archives de l'Etat, puisque celui-ci devait subvenir aux frais d'installation de la maternité créée en 1876. La liste des instruments qui firent partie du premier établissement (Facture de la firme Clasen de Bruxelles du 21.6.1877) contient des forceps, perforateurs, crochets etc. La multitude des instruments peut être considérée comme une suite de la situation du Grand-Duché, où les tendances médicales les plus diverses se côtoyaient. Depuis 1815, les Luxembourgeois étudiaient à Liège, après la révolution belge ils étaient obligés de suivre leurs études aux universités situées sur le territoire de la confédération germanique. Après 1848, surtout après l'indépendance en 1867, cette restriction tomba, nous retrouvons nos étudiants aux universités les plus diverses. En 1885 le médecin J.-Pierre Glaesener (1831-1901) écrivit (Le Grand-Duché historique et pittoresque, p.300): «*La plupart des aspirants-médecins du pays font leurs études aux universités d'Allemagne, surtout à Wurzburg, Munich, Prague et Vienne, dans les derniers temps aussi à Strasbourg et suivent ensuite les hôpitaux de Paris pendant un ou deux semestres. Un petit nombre se rend aux universités de la Belgique, surtout à Gand et à Louvain*». Pour tout ce monde riche en couleur il fallait prévoir un instrumentaire varié.

L'émergence d'accoucheurs masculins performants risquait de causer problème aux accoucheuses. Mais ils coutaient cher, c'est ce qui sauva les sages-femmes ! Jean-Michel Mayrisch (1804-1867), un fils de médecin, avait étudié à Paris et Göttingen où il fut l'élève du grand Konrad Langenbeck (1776-1851). Il sut à partir de 1828 se faire une renommée comme

accoucheur habile à Grevenmacher et alentours. On dit qu'il pratiqua 2000 accouchements «artificiels», un savoir contrastant cruellement avec le sort de son épouse, qui, pendant son ultime accouchement, perdit la raison et ne se remit jamais du choc...

Le premier volume du «Bull.soc.d.sc.méd», paru en 1864, contient un travail du docteur Jean-Baptiste-Albert Bivort (1830-1884) de Hollerich «*Note sur un nouveau mode de tamponnement pour arrêter les hémorragies dans les cavités*», dans lequel il propose un tamponnement refroidissant dans les hémorragies utérines. L'ancien tampon de Gariel, fait d'une simple vessie de gutta-percha, était facile à introduire, mais, rempli d'air ou d'eau froide, il perdait vite de son efficacité. Bivort, qui avait été professeur d'anatomie à l'université de Liège pendant quelques années, n'hésita pas à le transformer à grands moyens. Feltgen de Mersch commenta aussitôt le travail de son confrère (p.90).

Jean Feltgen (1833-1904) étonna l'année d'après avec un travail «*Ein Fall von Eclampsia parturientium mit glücklichem Ausgange*» - une éclampsie traitée avec succès: en mai 1865 il avait été appelé chez une journalière éclamptique, en train d'accoucher de jumeaux. Rien d'étonnant à cette constellation. C'est le traitement qui surprend: des sangsues appliquées sur la tête ! Les enfants étaient sortis, le premier accouché vivant par la sage-femme, le deuxième sorti mort par le médecin après version podalique - Feltgen accoucheur. L'opium tardant à arriver, une nouvelle attaque convulsive survint: n'ayant pu faire l'anesthésiste à défaut de chloroforme, Feltgen devint chirurgien: la patiente souffrant manifestement d'un excès de sang avec congestion cérébrale, une

saignée fut faite - un traitement effectué par un autre médecin trois années plus tôt chez la même patiente au moment d'un accouchement au cours duquel elle avait présenté une éclampsie de moindre importance. La malade récupéra vite après une saignée abondante. Le médecin rentra chez lui non sans emporter un échantillon d'urine. Voici notre médecin devenu laborantin pour détecter l'albumine dans les urines. Le lendemain, la patiente n'allant pas à selle, le médecin - devenu interniste - prescrivit trois doses d'un laxatif (aq. laxat. vienn. d'un coup) tout en poursuivant son traitement à l'opium à raison d'un gran toutes les heures...

Le souvenir d'autres confrères-accoucheurs ne survécut que grâce au témoignage de leurs confrères. Adolphe Buffet, à propos de Nicolas Metzler (1844-1894) de Esch, parle d'un oculiste sûr et habile, médecin légiste et accoucheur distingué.

François Razen (1843-1905) observa une hydramnie en 1883. Fils d'un boulanger de la capitale, il avait fait ses études à Prague, où il avait vu le grand Seyfert à l'oeuvre. Etabli à Cap depuis 1872, il publia en 1885 un article «*Über das Hydramnion*» (Bull. soc.d.sc.méd.1885 p.83) où il raconte ses déboires avec une femme de 34 ans enceinte de 24 semaines qui le fit venir une nuit d'août 1883; elle fit une rupture spontanée de la poche des eaux et donna naissance à des jumeaux qui moururent de faiblesse après quelques heures. Une atonie obligea Razen de faire l'extraction manuelle du placenta, de bien masser la matrice, d'injecter de l'ergotine en sous-cutané et de tamponner le vagin. Il publia en 1890 un cas de bassin rétréci „Hochgradig verengtes namentlich in der Richtung der Conjugata

vera verjüngtes Becken" (Bull.d.soc.sc.med.1890 p.225) survenu en 1888, où il avait utilisé le forceps avec succès sur un enfant de 2500 g. En 1889, sur la même patiente, il échoua cruellement en appliquant le forceps qu'il appela „*Prager Schulzange*". Il fut obligé de terminer l'accouchement en se faisant assister par le confrère Gustave Fonck venu de Luxembourg: tous deux ils appliquèrent le Perforatorium Leissnig-Kiwisch, vidèrent la tête fœtale et appliquèrent le céphalotrypter de Seyfert-Breisky. L'extraction échoua, de même qu'un essai de version podalique. Arriva enfin le collègue François Baldauff (1860-1932), muni de la boîte contenant le cranioclaste. On morcela l'enfant, qui, au dire de Razen, était mort avant la perforation déjà (Hochgradig verengtes, namentlich in der Richtung der Conjugata vera verjüngtes Becken, dans: Bull. soc.sc.méd.lux. 1890 pp.225-231).

Ernest Feltgen (1867-1950), fils du médecin Jean Feltgen de Berschbach cité plus haut, s'était établi à Luxembourg-ville en 1894. En 1898 il rapporta un cas de môle hydatiforme. La patiente qu'au départ il avait traité comme une menace de fausse-couche en lui tamponnant le vagin avec une gaze iodoformée et en prescrivant repos, lait et bouillon de viande, expulsa d'elle-même une masse de 5 livres. Feltgen fils limita ses activités à des irrigations vaginales à l'eau chaude et eut la chance de réussir (Bull.soc.d.sc.med.1898 p.39-45). Le pathologue Praum lui fit une belle photo du môle qu'on retrouve dans le bulletin de 1899.

Léon Pundel (1870-1952), un praticien établi à Wormeldange depuis 1896, eut en 1897 le cas d'une inversion double de l'utérus en forme de Gamma, après l'extraction pénible pour siège chez une dame, présentant un prolapsus vaginal de haut grade (Bull. soc.d.sc.med.1898 p.49-57). Dans le récit de cet accouchement per vias naturales où l'enfant n'avait pas touché

«L'obstétrique devint un métier lucratif, qui, au 18^{ème} siècle pouvait parfaitement nourrir un homme.»

aux parois du vagin, nous trouvons une remarque tout à fait étonnante concernant le déclenchement du travail: „Durch einige heisse Vaginadouschen, Gradlagerung und Hochbinden des Uterus, nach Applikation einer Serie heisser Teller auf den Unterleib und eines systematischen, leichten äusseren Uterusmassage kommt eine etwas kräftigere Geburtsarbeit in Gang“ - des assiettes chaudes appliquées sur le bas-ventre - que voulez-vous de plus pittoresque!

Le même confrère eut le cas en 1898 d'un placenta praevia marginal, où le toucher était des plus déroutants et où la version podalique échoua: «Restait la version sur la tête et l'embryotomie.

Le 20^{ème} siècle perpétuait les affrosités. Un tarif avait été introduit le 26 novembre 1877 pour la perforation, y compris la céphalotripsie et l'embryotomie. Le rapport du médecin-inspecteur du canton d'Echternach nous dit qu'en 1930, sur 230 accouchements pratiqués dans ce canton, une perforation avait été réalisée - sur un enfant vivant. L'application d'instruments tranchants sur la mère est d'invention plus récente que celle s'appliquant sur l'enfant. Les accidents majeurs survenus au moment de l'application des crochets et la mort maternelle quasi certaine en cas de césarienne amenèrent Séverin Pineau au 16^{ème} siècle à élargir le bassin en ramollissant la symphyse - Jean-René Sigault (*1750) reprit la thématique deux cents ans plus tard et trancha carrément la symphyse. L'opération était pratiquée une première fois à Paris en 1768. A Luxembourg ce n'est qu'en 1917 qu'un tarif est introduit pour la symphysiotomie !

Nous n'avons pu trouver aucune trace quant à la date à laquelle la méthode ou sa variante l'hémostéotomie qui tranchait l'os pubien aurait été introduits au pays ni à la fréquence de telle intervention. A l'étranger elles restaient en usage jusque vers 1900 et je me souviens d'un congrès en 1970,

où un confrère allemand se fit huer en se faisant le défenseur de la méthode. Son crédo „Meine Frauen watscheln nicht“ ne passait plus ...

Le forceps semble avoir été couramment manipulé au grand-duché à cette époque - toutes les trousse de médecin en contenaient. Voici une remarque tirée du Mémorial du 12.4.1924: «Le médecin-inspecteur de Clervaux, se basant sur sa longue expérience, a constaté que les bassins rétrécis, vicieux par le rachitisme, jadis la règle parmi la population indigente des Ardennes, se font de plus en plus rares, et que par suite le nombre des opérations obstétricales va en diminuant». L'introduction de la scorie Thomas comme engrais minéral dans l'agriculture des Ardennes luxembourgeoises semble être à l'origine de cette régression des bassins étroits. Le forceps continua à être l'arme de prédilection de l'obstétricien pressé: „Im besondern will mir die allzugroße Zahl von Zangengeburtten nicht gefallen. Enge Becken sind nämlich sehr selten bei uns geworden seit das Hottetragen abgekommen ist. Etwas mehr Geduld und Ausdauer wäre für Mütter und Kinder zuträglicher“ (Rapport du médecin inspecteur Drüssel dans le Mémorial de 1928). La relation causale suspectée entre le bassin étroit et le port des hottes est intéressante. Ernest Drüssel (1860-1949), un praticien établi à Echternach depuis 1889, reprit le sujet dans le Mémorial du 30 décembre 1939: „Ich finde die Zahl der Zangengeburtten mit 25 (bei 187 Geburten insgesamt) noch zu hoch, da die platten Becken als hauptsächlichliche Indikation dazu fast ganz bei unserer weiblichen Jugend verschwunden sind“. 25 forceps sur 187 accouchements - voilà un chiffre bien élevé en fait !

Mais, Osiander n'avait-il pas exigé que tous les accouchements soient terminés ainsi ? Fait du même bois interventionniste, un chirurgien luxembourgeois extrêmement performant débuta ses activités au début du 20^{ème} siècle.



Issu d'une famille bourgeoise de Weiswampach dans le haut nord du pays, François Delvaux (1873-1964) reçut sa formation médicale et chirurgicale à Munich et vint s'installer à Luxembourg-ville en 1902.

Dans le volume 1 de ses „Chirurgische Mitteilungen aus dem Krankenhaus St. Joseph“ parues en 1911, Delvaux rapporta ses expériences sur 10 césariennes qu'il appelle «conservatrices» par oppositions aux procédés vaginaux et par incision transversale qui à l'époque commençaient à être recommandés. La première césarienne qu'il y décrit, eut lieu en août 1906 pour présentation du front, la deuxième en mai 1907 pour procidence du cordon. En décembre 1907 il était amené à césariser une femme, qui avait déjà subi à deux reprises des cranioclasies, un troisième accouchement s'était terminé par un forceps haut entraînant la mort de l'enfant. La femme désirant enfin un enfant vivant, Delvaux l'opère - l'enfant sort mort ! Ce n'est qu'en février 1909 qu'une deuxième césarienne ramena enfin un enfant vivant chez cette femme. Détail surprenant: la stérilisation intraopérative. En septembre 1909 césarienne à terme pour état de mal éclamptique, la mère et l'enfant survécurent. Une intervention pratiquée en janvier 1910 sur une primipare fiévreuse, après 5 journées de contractions frustes

entraîna une péritonite que des lavages péritonéaux ne pouvaient empêcher de devenir mortelle pour la mère. Delvaux aurait pu éviter la catastrophe en perforant l'enfant ou en essayant sur la césarienne vaginale ! Même désastre en mai 1910, une cranioclasie sous chloroforme échoue. La femme meurt le jour de l'opération césarienne.

En novembre 1910 une sage-femme l'appelle au secours au 4^{ième} jour d'un accouchement. Un forceps haut échoue, le médecin de famille pratique la cranioclasie mais ne réussit pas à extraire l'enfant. La césarienne faite pas Delvaux permet de trouver l'obstacle sous forme d'un gros fibrome. En février 1911 césarienne pour bassin rétréci, en mars autre intervention pour placenta praevia.

Résumons: 10 césariennes de 1902 à 1911, deux décès maternels, pas de décès de l'enfant. De 1911 à 1921, Delvaux, dans le cadre d'une activité chirurgicale énorme, ne pratiqua pas moins de 26 césariennes transpéritonéales, opéra 29 grossesses extra-utérines et fit 15 accouchements vaginaux forcés. Nous ignorons, combien d'opérations, menées par des opérateurs moins ingénieux, échouèrent - les publications sont et resteront le rendez-vous des prouesses et des tours de main réussis, tandis que les échecs sont passés sous silence.

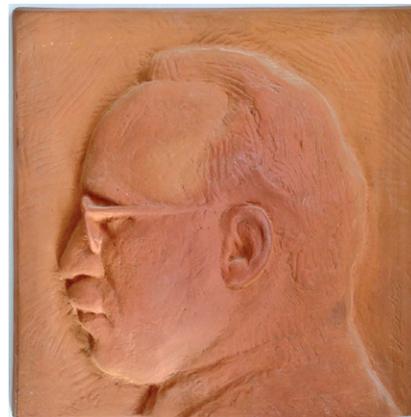
Le bon dieu et ses acolytes, les anges-gardiens, avaient la vie bien difficile ! Un exemple - ce cas, que Delvaux opéra en 1913: il pratiqua une laparotomie au 6^{ième} mois de grossesse, ce pour un kyste ovarien taille tête d'enfant avec torsion du pédicule - la grossesse fut menée à terme sans problème ! La même année il pratiqua une troisième césarienne chez une même patiente - homme de caractère

il avoua l'avoir stérilisée au moment de la deuxième. En 1913 il eut le cas d'une grossesse extra-utérine menée à terme - il réussit à extraire de la cavité abdominale un enfant bien portant de 3500 g - la membrane était déchirée et introuvable, le placenta inséré au niveau du promontoire - la patiente malheureusement ne survécut pas.

Autre colibri, le cas d'une grossesse extra-utérine reconnue par la radiographie 4 mois après le terme probable de la grossesse et opérée par le docteur François Knaff (1889-1950) de Luxembourg en 1920 - le cas fut publié en 1922 dans les cahiers de la clinique St. Joseph.

Revenons à l'obstétrique classique. A partir d'Echternach Gustave Gretsch (1867-1960), le père de notre confrère Emile Gretsch, parcourait l'Eifel voisine dès 1895 et y accoucha des centaines de femmes.

La famille du docteur Emile Colling (1899-1981) a recueilli quelques pages émouvantes de sa vie d'accoucheur à Esch dans une brochure parue en 1999 sous le titre „Den Dokter vun der Grenz“. Il rejoignit ses malades à dos de motocyclette et illuminait le champ opératoire avec une lampe de poche qu'il tenait entre ses dents. En plus des maisons de particuliers, où ils s'occupaient d'accouchements difficiles et de déchirures, les omnipraticiens et les chirurgiens étaient appelés dans les maternités installées dans les hôpitaux régionaux pour y endosser le rôle d'accoucheur; à titre exceptionnel leur collaboration fut sollicitée par le directeur de la maternité de l'Etat. En 1878 l'enfant terrible dont les bons mots sont légendaires, le Dr. Victor Alesch (1845-1917), y était pour assister le médecin attiré de l'établissement Gustave Fonck (1835-1922).



Le docteur Joseph Prim (1891-1974) pratiqua une césarienne à la maternité du Pfaffenthal le 31.1.1924. [Haut-Relief en terre-cuite, Lucien Wercollier (1908-2002), Luxembourg, vers 1960 ; collection de l'auteur].

Vers les années trente le conseil supérieur de la maison fit venir Joseph Prim dans la clinique Ste Thérèse à Luxembourg-Gare, pour y pratiquer une autre césarienne, le chirurgien attiré de la maison, Monsieur Christophe Mouton (1891-1984), étant célibataire à l'époque, ergo inapte à l'obstétrique aux yeux des bonnes-soeurs qui dirigeaient la maison.

Epilogue

L'obstétrique se pratiquait jadis dans des conditions qui nous étonnent. Notre confrère Joseph Mersch (*1925) établi à Luxembourg-Ville dès 1955, a écrit (Marienkalender 2001 p.48) : «Je dois avoir fait entre 800 et 900 accouchements au domicile de la parturiente ou chez les sages-femmes. J'étais le dernier gynécologue, je crois, à avoir eu ce privilège».

Comme lui, nombreux étaient les confrères qui se rendaient régulièrement dans les petites maternités privées que des sages-femmes particulièrement entreprenantes avaient fondé aux quatre coins du pays - en tout j'ai pu retrouver le nom de 26 de ces établissements. En 1954 on en comptait 13, il n'y en a plus aucun pour l'instant. ■

«En 1954 on comptait 13 petites maternités privées, il n'y en a plus aucune pour l'instant.»

DAFALGAN® INSTANT JUNIOR 250MG	20 sachets	0779916	4,92 €
DAFALGAN PÉDIATRIQUE 30MG/ML	Flacon de 90 ml	0298203	3,17 €
DAFALGAN PÉDIATRIQUE 30MG/ML	Flacon de 150 ml	0854201	5,28 €



- Pipette graduée en fonction du poids (kg)
- Goût caramel-vanille
- À partir de 4 kg

DAFALGAN PÉDIATRIQUE ET DAFALGAN® INSTANT JUNIOR

VOTRE RÉFLEXE CONTRE LA DOULEUR ET LA FIÈVRE POUR VOS PETITS PATIENTS*

- Granulés en sachet à prendre sans eau
- Goût vanille-fraise
- À partir de 14 kg

*Source: RCP DAFALGAN PEDIATRIQUE 30mg/ml solution buvable et RCP DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets. Chaque sachet contient 250 mg de paracétamol. Excipients à effet notable : Sodium moins de 1 mmol sodium (23 mg)/sachet. Sorbitol (E420) 601 mg/sachet. Saccharose 0,1 mg/sachet. DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable contient 30 mg de paracétamol par millilitre. Excipients à effet notable : par 100 ml : 14,3 mg de sodium, 104 mg de potassium et 33 g de saccharose (en forme de sucre liquide). **FORME PHARMACEUTIQUE** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets : Granulés en sachets. Granulés blancs ou proches du blanc. DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable : solution limpide, de couleur jaune brun, légèrement visqueuse, à saveur et à odeur de caramel-vanille. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** DAFALGAN INSTANT JUNIOR est utilisé pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre. DAFALGAN PEDIATRIQUE est indiqué chez les patients pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets Posologie Ce médicament EST RÉSERVÉ À L'ENFANT ET À L'ADOLESCENT pesant entre 14 et 50 kg (de 2 à 12 ans environ). Chez l'enfant, la posologie définie en fonction du poids de l'enfant doit être respectée et une forme pharmaceutique appropriée doit être sélectionnée en conséquence. Les tranches d'âges associées aux poids sont indiquées à titre informatif uniquement. La dose quotidienne maximale de paracétamol est de 60 mg/kg est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 administrations, c'est-à-dire 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. Poids (âge) : de 14 à < 21 kg (2 à < 6 ans), Dose unique : 250 mg de paracétamol (1 sachet), Intervalle entre les doses : 6 heures, Dose quotidienne maximale : 1000 mg de paracétamol (4 sachets); Poids (âge) : de 21 à < 27 kg (6 à < 8 ans), Dose unique : 250 mg de paracétamol (1 sachet), Intervalle entre les doses : 4 heures, Dose quotidienne maximale : 1500 mg de paracétamol (6 sachets); Poids (âge) : de 27 à < 41 kg (8 à < 10 ans), Dose unique : 500 mg de paracétamol (2 sachets), Intervalle entre les doses : 6 heures, Dose quotidienne maximale : 2000 mg de paracétamol (8 sachets); Poids (âge) : de 41 à < 50 kg (10 à < 12 ans), Dose unique : 500 mg de paracétamol (2 sachets), Intervalle entre les doses : 4 heures, Dose quotidienne maximale : 3000 mg de paracétamol (12 sachets). Chez l'enfant, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour. **Mode d'administration** Voie orale uniquement. Les granulés doivent être pris directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable 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. Population pédiatrique Enfants jusqu'à 50 kg : Chez les enfants, le dosage doit être déterminé en fonction du poids de l'enfant. La posologie recommandée chez l'enfant est de 15 mg/kg, toutes les 6 heures. En cas de jaunisse, cette posologie doit être réduite de moitié. Ne pas dépasser la dose journalière maximale de 60 mg/kg/24 heures. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. **Toujours respecter un intervalle minimum de 4 heures entre deux prises.** Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical. Afin de déterminer la quantité de DAFALGAN PEDIATRIQUE à administrer, utiliser uniquement le système doseur fourni. Le système doseur est gradué en kg. Remplir le système doseur en fonction du poids de l'enfant et ajuster le niveau de liquide à la graduation. Enfants de 4 à 16 kg : remplir le système doseur jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant ou jusqu'à celle s'en approchant le plus. Enfants de 16 à 32 kg : remplir une première fois le système doseur jusqu'à la dernière graduation maximum, ensuite compléter en remplissant le système doseur une deuxième fois jusqu'à obtenir le poids de l'enfant. Ce système doseur n'est à utiliser que pour DAFALGAN PEDIATRIQUE. La sécurité et l'efficacité de DAFALGAN PEDIATRIQUE chez les enfants de moins de 4 kg n'ont pas été établies. Adultes et enfants à partir de 50 kg : La dose recommandée est de 3 g de paracétamol par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à maximum 4 g de paracétamol par jour en cas de douleurs intenses. **L'administration de 4 g de paracétamol par jour doit être limitée à 4 semaines.** Pour un traitement de plus longue durée, la posologie journalière sera limitée à 3 g par jour. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. **Toujours respecter un intervalle minimum de 4 heures entre deux prises.** Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle minimum entre deux prises sera modifié selon le schéma suivant : Clairance de la créatinine $cl \geq 50$ ml/min : Intervalle 4 heures ; Clairance de la créatinine $10 < cl < 50$ ml/min : Intervalle 6 heures ; Clairance de la créatinine $cl < 10$ 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** Solution buvable : Aromatisé au goût caramel-vanille, il peut se prendre tel quel ou mélangé aux boissons ou aliments, même chauds. **CONTRE-INDICATIONS** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie hépatique active décompensée. DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable : Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients. **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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, < 1/100), rare ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), très rare ($\geq 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets Troubles des systèmes sanguin et lymphatique Rares : anémie, anémie non hémolytique ; insuffisance médullaire, thrombocytopenie, leucopénie, neutropénie. Investigations Fréquence indéterminée : INR augmenté ou diminué Troubles vasculaires Rare : œdème. Fréquence indéterminée : hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie) Troubles gastro-intestinaux Rares : pancréatite aiguë ou chronique. Hémorragie, douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, jaunisse. Troubles cutanés ou des tissus sous-cutanés Rares : prurit, éruption cutanée, suées, purpura, angio-œdème, urticaire. De très rares cas de réactions cutanées ont été rapportés. Troubles du système immunitaire Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité Troubles hépatobiliaires Fréquence indéterminée : enzyme hépatique augmentée Troubles rénaux et urinaires Rares : néphropathies et troubles tubulaires. Le paracétamol est largement utilisé et les signalements de réactions indésirables sont rares et généralement associés à un surdosage. Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et aucun effet de ce type n'a été signalé en association avec les doses thérapeutiques, sauf après une administration prolongée. DAFALGAN Pédiatrique 30 mg/ml solution buvable Troubles hématologiques et du système lymphatique Très rare : Thrombocytopenie, leucopénie, pancytopenie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose ; Fréquence indéterminée : Anémie. Troubles du système immunitaire Rare : Hypersensibilité ; Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique. Troubles du système nerveux Rare : Mal de tête. Affections vasculaires Fréquence indéterminée : Hypotension. Troubles gastro-intestinaux Rare : Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation. Troubles 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-œdème, 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 procédurales Rare : Surdosage et intoxication. Investigations Fréquence indéterminée : INR augmenté, INR diminué. **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 Luxembourg : 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 Email : pharmacovigilance@ms.etat.lu, 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** UPSA 3 rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison France. Représentant local : UPSA Belgium SA/NV Boulevard Louis Schmidtlaan 87 1040 Etterbeek Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg: BE460266 DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable: BE123776 **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 10/2020 **MODE DE DÉLIVRANCE** Délivrance libre. UPSA. BE20H056-0922 Nov 20

Web: être ou ne paraître?



Marchant sur les pas de Shakespeare, un Socrate contemporain aurait indubitablement souligné l'importance d'entretenir une réputation numérique assurée aux ères péri- et post-COVID-19. Les principes autour de l'estime de soi, quasiment despotiques, soigneusement établis il y a plus de 2000 ans, résonnent encore éminemment juste à l'époque actuelle.

*Arnaud Mertens
Chercheur en Economie au LISER
(Luxembourg Institute of Socio-Economic Research)
et spécialiste Big Data*

Accompagnés de bouleversements technologiques majeurs, le XXI^e siècle et ses différentes crises traversées l'accompagnant ont ébranlé nombreux équilibres existants. Témoins d'une société évoluant structurellement, les activités en ligne, dites «numériques», changent des pans entiers de vérités que l'on pensait acquises.

Une métamorphose

Aujourd'hui, au premier signe, au premier symptôme, le premier réflexe est souvent de se tourner vers un ordinateur, une tablette ou un smartphone en quête d'information vis-à-vis de ses symptômes grâce à son moteur

de recherche favori - bien souvent, Google. Ceci ramène généralement une vaste collection d'information (et de désinformation) dans une forme parfois indigeste pour le profane. Fort heureusement, cette quête, parsemée d'embûches, pousse ordinairement le malade, devenant alors patient, à se tourner vers un professionnel de la santé, régulièrement identifié grâce à son moteur de recherche.

Plus que jamais sous les feux des projecteurs, le professionnel de la santé est alors particulièrement exposé à l'impression qu'il dégage et à la réputation qu'il véhicule dans la société du *World Wide Web* (comprenez: www.) assu-

mé. Disposer d'un site web qualitatif et efficace est, en conséquence, un fondamental pour tout professionnel soucieux de préserver, contrôler, diffuser et améliorer son image tout en se démarquant de ses consœurs et confrères. Disons-le aussi tout net: il s'agit d'une voie royale et élégante dans un secteur publicitaire contraint pour attirer et guider des patients potentiels vers des choix adéquats.

Torpeur sectorielle

Les récentes études suggèrent que plus de 50% des patients s'informent sur le praticien avant de prendre rendez-vous dans le cadre d'une première rencontre. Internet est dès lors une remarquable «devanture» dématérialisée pour assurer une présence.

Pourtant, les statistiques sont sans équivoque à ce sujet: alors que 49 à 56% des petites entreprises disposent d'un site internet, les professionnels de la santé bottent en touche avec un abysse 15% de médecins ayant un site web... et récoltant mécaniquement les parts de marché des 85% res-

tants. De la sorte, une myriade de professionnels manquent une ribambelle de patients, en quête de réponses et prêts à consulter.

Certes, soixante pour-cent des professionnels reconnaissent cependant utiliser les réseaux sociaux. Hélas, la seule présence numérique n'est aujourd'hui plus suffisante. Au contraire, la présence contrôlée au moyen d'un site web, vu comme carrefour central de la stratégie numérique, s'avère cruciale pour sécuriser sa réputation et son flux d'information, tout en automatisant des tâches administratives jugées répétitives, coûteuses et fastidieuses qui peuvent bien souvent être assurées automatiquement par un logiciel.

Nombreux sont les praticiens qui, à la lecture de ces quelques paragraphes, n'ont qu'une réponse en tête: «*Nous sommes déjà débordés*». La présence web, vue comme simple vecteur de nouveaux patients, peut alors sembler une bien maigre priorité au sein de l'horaire déjà fortement encombré du praticien. Qui plus est, déjà sous pression par les nombreuses tâches quotidiennes, le praticien se retrouve ainsi laissé sur le banc face à la perspective de gérer et maintenir une présence web.

Néanmoins, la réalité laisse sous-entendre que de nombreuses raisons existent pour appuyer l'idée qu'un médecin, même au maximum de sa capacité actuelle, pourrait bénéficier d'une présence en ligne intelligente et d'un message contrôlé. La pierre angulaire — le site web — ouvre la voie vers une réponse aux patients «numérisés» tout en offrant de larges perspectives pour tout médecin audacieux et innovant.

Ce que votre site WEB peut faire pour vous

1. Elargir votre patientèle

Ne pas avoir de site web à la communication contrôlée est synonyme d'être à la merci d'autrui sur le monde virtuel. Le site web est une devanture supplémentaire, soignée et calculée. Il supplémente l'effet du bouche-à-oreille, diversifiant au passage le risque dans un monde des soins de santé en métamorphose.

La présence d'un site web médical aide à accroître mécaniquement votre visibilité en ligne auprès des patients. Les patients potentiels obtiennent leur première impression des services pratiqués en visitant le site, avant de prendre une décision plus informée.

2. Renforcer votre crédibilité

Si la crédibilité du praticien vient de sa formation, de son titre et de son expérience, il serait illusoire de penser qu'il s'agit du seul élément dont disposent les patients pour juger de la crédibilité du professionnel.

À ce titre, le site web est un poste avancé dans les soins que le médecin prodigue. Il met en lumière les services que vous proposez. Il permet de se démarquer face aux autres spécialistes aux techniques comparables en soulignant les spécificités des soins exercés. Il agit également en soulignant davantage la légitimité du professionnel, tout en offrant une excellente première impression. Enfin, le professionnel a l'opportunité de présenter qui il est et ce qui l'anime — son empreinte, tout en renforçant la confiance régnant dans la relation thérapeutique.

3. Prévenir la surcharge

Avoir une présence web au travers d'un site, c'est également faire un choix judicieux en termes d'efficacité. Les sites web sont disponibles 24/7 et sont d'excellents outils pour répondre à des questions pratiques et basiques que se posent légitimement les patients.

Citons par exemple les informations pour se rendre au cabinet, facilitant la venue des patients, ou encore l'affichage des heures d'ouverture, évitant de mobiliser inutilement du personnel au téléphone pour des informations basiques mais néanmoins essentielles.

Un agenda électronique intégré au site web de votre cabinet permet aux patients de prendre rendez-vous sans nécessiter l'intervention du médecin ou de son assistant, par téléphone ou par mail.

Dans d'autres cas, le site web peut s'avérer être un élégant moyen pour présenter les services du médecin-spécialiste en des termes simples et étudiés, ou encore permettre une prise de rendez-vous directe sur une plateforme aux couleurs du cabinet.

Le commencement

La clef est de commencer. Ne pas être féru de technologie, ne pas comprendre comment gérer un site ou même comment l'utiliser au quotidien ne devrait pas être un frein à votre présence en ligne. Cette présence en ligne, caractérisée par le point central qu'est le site web, se doit d'être sous-traitée à des professionnels, qui vous feront économiser un temps précieux.

Cependant, il s'agit de ne pas tomber dans le piège parfois simpliste et rapide de l'agence généraliste ne connaissant pas la réalité et les spécificités du monde médical luxembourgeois. Créer un site web médical attractif ne se résume pas à signer un contrat de développement avec une

«Le site web permet de se démarquer face aux autres spécialistes aux techniques comparables en soulignant les spécificités des soins exercés.»

quelconque agence web se contentant hélas trop souvent de copier une même structure pour tous ses clients, professionnels de la santé ou non.

Au contraire, créer et opérer un site web médical demande une réelle expertise avec pour objectif de créer un site rapide, attractif et facile d'utilisation pour un prix raisonnable. Celui-ci doit mettre en lumière les services fournis et être pensé dans l'objectif de répondre à des besoins — les questions implicites que se posent les patients — tout en collant avec la réalité du cabinet médical. Le contenu proposé est spécifique au secteur des soins et renvoie une image réaliste de ceux-ci. Un tel outil a alors un effet positif soutenu sur les activités du cabinet dans le moyen terme.

Développer, et après?

Un site web structuré est primordial mais ne se suffit pas à lui-même. Tout comme une voiture, un site web nécessite une maintenance régulière pour continuer à opérer de façon optimale et éviter les accidents. Il ne s'agit ici pas de changer l'huile, mais le principe reste entier: vérifier que tous les éléments fonctionnent, et les remplacer si nécessaire, afin d'éviter des pannes plus majeures.

À ce titre, il est souvent tentant — mais trop souvent naïf — d'espérer maintenir le site à jour soi-même, que ce soit en termes technologiques ou de contenu. Les hackers sont toujours à l'affût de nouvelles brèches, exploitant les moindres vulnérabilités ou portes laissées entrouvertes. Étant donné la

sensibilité des sujets et données que certains sites médicaux peuvent traiter, il est dès lors fondamental de ne pas laisser au hasard la sécurisation et la maintenance de l'infrastructure.

Il s'agit de confier ces tâches à des professionnels soucieux de bien faire qui, prêts à réagir en cas d'attaque ou de dysfonctionnement, sauront répondre adéquatement.

Procéder ainsi est l'assurance de gravir quelques échelons supplémentaires auprès de l'algorithme Google qui se charge d'afficher les sites web lorsqu'un utilisateur cherche de l'information. Google est friand des sites web rapides, informatifs, maintenus correctement et sans erreur, offrant dès lors en retour un meilleur classement dans les recherches Google. ■

Une réponse luxembourgeoise efficace



DSB Communication, éditeur de Semper Luxembourg, possède l'expertise et l'expérience nécessaires pour gérer efficacement votre stratégie numérique. DSB Communication répond adéquatement aux besoins de communication des professionnels de la santé, tant dans la création de contenu que dans le développement d'outils spécifiques et sites web.

En offrant une unicité de services allant de la rédaction au développement, DSB Communication sait s'adapter à vos contraintes en vous proposant un service sur-mesure. Ses réalisations respectent les standards web et les

impératifs de votre emploi du temps, fournissant un service aux petits soins tout au long de la collaboration afin que vous n'ayez pas à vous inquiéter des tâches fastidieuses ne faisant pas partie de votre champ d'expertise.

Le saviez-vous?

En cas d'attaque informatique sur le site d'un de ses clients, DSB Communication réagit au plus vite afin de répondre adéquatement à la menace, sans surcoût pour le client.

DSB Communication se charge de votre communication «de bout en bout», couvrant la recherche, conception et maintenance d'outils de nombreux professionnels, allant du simple site web «carte de visite» à la suite personnalisée complète permettant la prise de rendez-vous. Le service proposé offre la tranquillité d'esprit dont vous avez besoin et évite les imprévus financiers et techniques.

Soucieux de prendre en main votre communication?

DSB Communication vous propose un premier audit de votre présence numérique.

Contactez-nous pour discuter de vos besoins: webdev@dsb.lu

daflon[®] 500 MICRONISÉ

Soulage les symptômes des hémorroïdes !

Recommandé par les guidelines du consensus belge¹



180cp

daflon[®] 500mg

Fraction flavonoïde purifiée micronisée
Gemiconiseerde gezuiverde flavonoïdefractie
Gereinigte mikronisierte Flavonoïdefraktion

Multipack : 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés
Multiverpakking : 180 (2 dozen van 90) filmomhulde tabletten
Großpackung : 180 (2 Dosen mit je 90) Filmtabletten

6 cp/jour
pendant 4 jours
= 24 cp

CRISE AIGUË
4 cp/jour
pendant 3 jours
= 12 cp

TRAITEMENT DE FOND
2 cp/jour

DENOMINATION DU MEDICAMENT Daflon 500 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïde purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir le résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** - Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques. - Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie : Maladie veineuse Posologie usuelle: 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - Maladie hémorroïdaire Crise aiguë : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours. Traitement de fond : 2 comprimés par jour. Mode d'administration Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**** L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. Daflon 500 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **INTERACTION(S)**** aucune interaction n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **GROSSESSE / ALLAITEMENT**** Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant la grossesse. On ne sait pas si la substance active / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Daflon 500 mg en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. **FECONDITE**** **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES**** **EFFETS INDESIRABLES**: Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100); rare (≥1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : rare: vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastro-intestinales** : fréquent: diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent: colite. – Fréquence indéterminée*: douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : rare: prurit, rash, urticaire – fréquence indéterminée*: œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. *Expérience rapportée après la commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou - Site internet : www.notifierunefetindesirable.be e-mail : adr@afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél : (+352) 2478 5592 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : <https://quichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **SURDOSAGE**** L'expérience de surdosage avec Daflon est limitée. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés en cas de surdosage sont des troubles gastro-intestinaux (tels que : diarrhée, nausée, douleur abdominale) et des réactions cutanées (prurit, rash). Le traitement d'un surdosage doit consister en un traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES**** Veinotonique et vasculoprotecteur. Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse ; au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire ; au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **PRESENTATION**** Boîte de 30, 36, 60, 90, 120 et multipack de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Belgique : BE145153 ; G.H. Luxembourg : 2008079860. **MODE DE DELIVRANCE** Libre. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** date de l'approbation: 02/2021 **pour une information complète, se référer au RCP. BF DN NA 02 21 - Date d'approbation du RCP abrégé : 08/09/2021. BFR DN BI 22 11 PR 02 – Date d'approbation de l'information médicale : 27/10/2021 1. De Schepper H. et al. Belgian consensus guidelines on the management of hemorrhoidal disease. Acta Gastro-Enterologica Belgica, Vol. 84, January-March 2021. * Grade A pour l'effet bénéfique sur les saignements.

	Prix public (= à charge du patient)	BE	LUX
180 comprimés	€ 48,87	€ 47,48	
120 comprimés	€ 35,98	€ 34,96	
90 comprimés	€ 30,72	€ 29,85	
60 comprimés	€ 22,75	€ 22,11	
30 comprimés	€ 14,23	€ 13,83	



Rôle de l'immunologie et de la progestérone pendant l'implantation et la grossesse

Quelle est l'importance de la progestérone en médecine de la reproduction?

La progestérone est un élément essentiel après une stimulation ovarienne, mais elle l'est également au cours des cycles naturels, des traitements par insémination, du traitement des fausses couches et éventuellement en cas de FIV à des posologies plus élevées. L'ajout d'une quantité minimale de progestérone exogène pendant la phase lutéale est nécessaire pour compenser le déficit de production de progestérone ovarienne survenant après une stimulation ovarienne et une induction de l'ovulation par la LH, l'hCG ou un analogue de la GnRH.^{1,2}



Prof. Dr Willem Verpoest, chef de département Brussels IVF, le centre de la reproduction humaine de l'UZ Brussel.



Prof. Dr Shari Mackens, responsable clinique Brussels IVF, le centre de la reproduction humaine de l'UZ Brussel.

L'immunologie pendant l'implantation et la grossesse

D'autres propriétés de la progestérone ont également été progressivement découvertes, notamment son effet immunomodulateur.³ Le système immunitaire joue un rôle important dans la conception et la grossesse, et son activité varie au cours du temps. Pendant la majeure partie de la grossesse, les lymphocytes T régulateurs ont ainsi un effet protecteur grâce à une action anti-inflammatoire, mais aux alentours de l'accouchement et pendant l'implantation initiale, il règne un climat pro-inflammatoire généré par une collaboration complexe entre différents types de cellules immunitaires.^{4,5} **Les cellules uNK (uterine natural killer) sont un élément essentiel du processus d'implantation et leur fonction dans l'endomètre est totalement différente de celle qu'elles remplissent dans la circulation sanguine périphérique.** Les cellules NK périphériques tuent les cellules infectées lorsqu'elles détectent la perte de molécules HLA (*Human Leucocyte Antigen*) de classe I, alors que les cellules uNK produisent principalement des cytokines aidant le trophoblaste extravillieux (TEV) à envahir les artères spiralées.⁶ La production de ces cytokines est régulée par une interaction entre les récepteurs KIR (*Killer-cell Immunoglobulin Receptor*) situés sur les cellules uNK et les molécules HLA-C présentes sur le TEV. Au cours d'études épidémiologiques, des

combinaisons génotypiques bien définies de KIR/HLA-C ont été associées à un risque plus élevé de résultats défavorables au niveau reproductif et obstétrical, plus spécifiquement à une incidence plus élevée de fausses couches à répétition et de prééclampsie.^{7,8,9} À l'heure actuelle, des études sont en cours pour déterminer si l'examen des combinaisons génotypiques de KIR/HLA-C suivi d'un appariement par compatibilité pourrait s'avérer utile pour améliorer les résultats des programmes de dons, alors qu'en cas de FIV classique, la combinaison parentale ne peut néanmoins pas être contrôlée. **Dans cette situation, l'ajout de progestérone exogène peut constituer un soutien supplémentaire, principalement en cas de fausses couches à répétition.**

Quel est le rôle de la progestérone ?

La progestérone est essentielle pour la décidualisation et l'invasion du trophoblaste. **De plus, des études in vitro ont révélé que l'hormone régule la tolérance immunologique maternelle vis-à-vis des tissus fœtaux.**¹⁰ Concernant plus spécifiquement les cellules uNK, la progestérone va stimuler les cellules stromales de l'endomètre à produire de l'interleukine-15 (IL-15), qui induit une augmentation du nombre de cellules uNK et stimule leur maturation.¹¹ À ce sujet, il est intéressant d'examiner attentivement les récentes études randomisées contrôlées de grande envergure, réalisées par l'équipe de



FIGURE 1
Résultats des naissances vivantes des études PROMISE et PRISM



Footnotes

(a) Live birth after 34 weeks of gestation; adjusted for minimization variables. (b) Live birth after 24 weeks of gestation.

CI, confidence interval; PRISM, Progesterone In Spontaneous Miscarriage; PROMISE, Progesterone in recurrent Miscarriage.

Figure adapted from Coomarasamy et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020

Coomarasamy et al. ont évalué l'effet de la progestérone micronisée administrée par voie vaginale (PMV), d'une part en cas de fausses couches idiopathiques à répétition (= étude PROMISE)¹² et d'autre part en cas de saignements vaginaux au cours du premier trimestre (= étude PRISM)¹³. Même si les deux études ne décrivent pas en soi un nombre significativement plus élevé de naissances vivantes après l'administration de progestérone, une analyse post-hoc combinée indique néanmoins une augmentation significative du nombre de grossesses non interrompues et cet effet est d'autant plus marqué que le nombre de fausses couches antérieures est élevé (figure 1).¹⁴

Y-a-t-il un rôle aujourd'hui pour les "add-ons" ?

Pour les patientes ayant des problèmes de fertilité, une multitude d'examen et traitements complémentaires sont disponibles pour tenter d'augmenter les chances de grossesse. Ces "extras" sont appelés "add-on" (traitements complémentaires) et sont notamment utilisés pour favoriser l'implantation de l'embryon en tentant d'agir sur l'immunologie ou l'endocrinologie du cycle de reproduction. **Septante pourcents des centres de fertilité utilisent au moins l'un de ces "add-on", souvent plusieurs, sans preuve substantielle de leur efficacité.**^{15,16} L'HFEA (*Human Fertilisation and Embryology Authority*), qui est l'organisme réglementaire de coordination de la médecine reproductive au Royaume-Uni, a établi une classification de type "feux de signalisation" pour informer les professionnels de santé et les patientes concernant l'existence ou l'absence de preuves d'utilité/d'inutilité de ces "add-on". Il est frappant de constater qu'aucun de ces "add-on" n'a un feu vert, ce qui signifie que l'HFEA n'a obtenu aucune preuve d'un effet positif pour aucun traitement complémentaire. Pour les examens et traitements "add-on" répertoriés par l'HFEA, il n'existe ainsi aucune preuve ou que des preuves limitées de leur utilité (feu orange), ou une preuve de

leur inutilité (feu rouge) (www.hfea.gov.uk). L'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) a également publié un consensus sur l'utilisation d'examen et traitements complémentaires (<https://www.eshre.eu/Europe/Position-statements/Treatment-addons>). L'ESHRE a ainsi indiqué d'une manière plus nuancée s'il existe ou non des preuves d'utilité/d'inutilité de ces "add-on" et un bénéfice possible de leur utilisation selon les études en cours. En 2019, une publication spécifique du journal *"Fertility and Sterility"* a accordé une attention particulière à l'utilisation de "add-on". La principale conclusion de toutes ces directives et publications est **qu'il n'existe aucune preuve tangible d'utilité pour aucun de ces "add-on", mais qu'il faut néanmoins tenir compte des progrès en matière de connaissances et de recherche, et du fait qu'un certain nombre de ces examens et traitement complémentaires peuvent néanmoins s'avérer utiles à plus long terme. Il est également important de prendre en compte les éventuels effets nocifs des examens et traitements complémentaires.**^{17,18,19}

Preuves et recherches sur la progestérone exogène en médecine de la reproduction.

À l'heure actuelle, l'administration de progestérone exogène est le seul traitement efficace dont l'effet positif sur la reproduction est démontré. Des études complémentaires sont bien sûr nécessaires pour déterminer la dose optimale de progestérone à administrer, tant au cours des cycles naturels qu'en cas d'insémination et de traitements de FIV ainsi qu'en début de grossesse, **mais différentes études de T1 indiquent l'importance considérable de cette hormone pour la réussite de l'implantation et de la grossesse.** Il est également nécessaire d'évaluer si l'administration de doses supérieures aux taux physiologiques pourrait améliorer les résultats.

Références

- Di Guardo F, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 18;11:500.
- Melo P, et al. *Fertil Steril*. 2021 Aug 10;S0015-0282(21)00577-X.
- Druckmann R, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Dec;97(5):389-96.
- Arck PC, et al. *Nat Med*. 2013 May;19(5):548-56.
- Robertson SA, et al. *J Clin Invest*. 2018 Oct 1;128(10):4224-4235.
- Moffett-King A. *Nat Rev Immunol*. 2002 Sep;2(9):656-63.
- Hiby SE, et al. *Hum Reprod*. 2008 Apr;23(4):972-6.
- Moffett A, et al. *Reprod Biomed Online*. 2016 Dec;33(6):763-769.
- Morin SJ, et al. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):677-683.e2.
- Griesinger G, et al. *Reprod Biomed Online*. 2019 Feb;38(2):249-259.
- Díaz-Hernández I, et al. *Hum Reprod Update*. 2021 Jun 22;27(4):720-746.
- Coomarasamy A, et al. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141-8.
- Coomarasamy A, et al. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-1824.
- Coomarasamy A, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-176.
- Heneghan C, et al. *BMJ* 2016; 355: i6295.
- Armstrong SC, et al. *BMJ Open* 2021;11:e04730717.
- Armstrong S, et al. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):994-999.
- Kamath MS, et al. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):978-986.
- Wilkinson J, et al. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):973-977.

Effective luteal support.^{1,2}
Helping deliver little miracles.

PP: 15 ovules: €25,26

PP: 45 ovules: €46,74

amelgen[®]
progestérone 400mg

Amelgen[®] 400 mg de progestérone offre un support efficace de la phase lutéale dans le cadre de la procréation médicalement assistée.¹⁻⁴ Les petits ovules vaginaux autolubrifiants sont faciles à insérer sans applicateur grâce à leur forme unique.⁵ **L'administration deux fois par jour** est pratique et permet une libération prolongée et localisée de progestérone dans la muqueuse utérine.^{1,6} La progestérone d'Amelgen[®] est **bio-identique** à la progestérone produite par le corps de la future mère^{1,6} et **micronisée pour permettre une absorption optimale.**^{1,7,8}



1. Amelgen[®] RCP, 09/2021; 2. Saunders H. et al. Hum Reprod 2020; 35: 355 - 363; 3. Child T, et al. Reprod Biomed Online. 2018;36(6):630-45.; 4. Duijkers IJM, et al. Hum Reprod. 2018;33(11):2131-40.; 5. Gattefosse. Excipients for Rectal and Vaginal Drug Delivery.; 6. Bulletti C, et al. Hum Reprod. 1997;12(5):1073-9.; 7. Harvard Health Publishing. What are bioidentical hormones?; 8. Tavaniotou A, et al. Hum Reprod Update. 2000;6(2):139-48. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Amelgen 400 mg ovules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque ovule contient 400 mg de progestérone. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Ovule. Ovule en forme de torpille, pratiquement blanc, d'environ 10 mm x 30 mm. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Amelgen est indiqué pour la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie : *Adultes* : Un ovule de 400 mg administré par voie vaginale deux fois par jour à partir du jour de prélèvement des ovocytes. Si une grossesse est confirmée, l'administration d'Amelgen doit être poursuivie pendant 38 jours à partir du début du traitement. *Population pédiatrique* : Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Amelgen dans la population pédiatrique. *Sujets âgés* : Aucune donnée clinique n'a été recueillie chez les patientes de plus de 65 ans. Utilisation dans des populations particulières : Il n'y a aucune expérience de l'utilisation d'Amelgen chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. Mode d'administration : Insertion vaginale. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement vaginal non diagnostiqué. Tumeurs malignes sensibles à la progestérone connues ou suspectées. Porphyrurie. Rétention fœtale connue ou grossesse extra-utérine. Thromboembolie artérielle ou veineuse, thrombophlébite sévère, en cours ou dans les antécédents. Dysfonctionnement ou maladie hépatique sévère. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables survenus chez les patientes ayant bénéficié d'une supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'AMP sont présentés ci-dessous : **Affections psychiatriques** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Changements d'humeur. **Affections du système nerveux** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Somnolence. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Céphalées, vertiges, dysgueusie. **Affections vasculaires** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Bouffées de chaleur. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Hémorragie. **Affections gastro-intestinales** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Distension abdominale, douleurs abdominales, constipation. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Diarrhée, vomissements, flatulences, dilatation gastrique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Réactions d'hypersensibilité (par exemple, éruption, prurit), sueurs nocturnes. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Arthralgie. **Affections du rein et des voies urinaires** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Pollakiurie, incontinence. **Affections des organes de reproduction et du sein** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Douleurs mammaires. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Hémorragie vaginale, douleurs pelviennes, métrorragies, hypertrophie ovarienne, prurit vulvo-vaginal. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Fatigue. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Sensation de froid, sensation de changement de température corporelle, prurit au site d'application, gêne. **Investigations** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Prise de poids. Comme avec d'autres préparations vaginales, une certaine fuite de la base de l'ovule peut se produire. 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 **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Avenue Galilée 5/03 - 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be, et **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois - Rue du Morvan - 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX - Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ; ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : BE507111. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Date de dernière mise à jour du texte: 01/2020. Date de dernière approbation du texte: 09/2021.KEDP/DAEFMH/LUX, date of creation 11/2021, E.R.: Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden.



GEDEON RICHTER
10 years in Benelux



© Sophie Jung

Expo

Freigeister

Organisée à l'occasion du 15^e anniversaire du Mudam, l'exposition *Freigeister* esquisse un portrait subjectif de la scène artistique luxembourgeoise actuelle en réunissant 14 artistes nés dans les années 1970 et 1980.

Explorant des formes variées, de la photographie à la peinture en passant par l'installation, la sculpture, le film ou la réalité virtuelle, ces artistes ont en commun de tisser, du fait de leurs origines ou leurs trajectoires personnelles, des liens entre le Luxembourg et d'autres pays, reflétant en cela l'ouverture sur l'ailleurs qui caractérise le Grand-Duché.

Elle rassemble des propositions pensées par les artistes en réponse au contexte spécifique de l'exposition, comme autant de fragments d'une scène artistique qui se distingue par sa vitalité et sa pluralité.

Jusqu'au 27 février 2022 au MUDAM.

Concert

Zaz

Zaz revient avec son cinquième album à l'automne 2021. Les quatre premiers l'ayant amenée à faire trois tours du monde, il était temps pour l'artiste de poser ses valises.

Voici donc un disque qu'elle a initié pendant le confinement printanier de 2020. Une solitude forcée mais chérie. Un album peint à bras le cœur, comme autant de tableaux. Pour ce nouvel album, Zaz a travaillé avec le réalisateur néerlandais Reyn. D'une voix qu'on ne présente plus, aussi vive qu'émouvante et toujours sur le ton juste. Des textes directs, personnels et intimes, pour une artiste accomplie.

C'est dans ce même esprit que Zaz prépare son retour à l'essentiel pour revivre, le temps d'un concert, l'évidence d'un moment partagé. Une tournée baptisée tout naturellement: *Organique Tour*.

Les spectateurs pourront à nouveau visiter l'univers de l'artiste, découvrir de nouvelles facettes de son art, tous ses sortilèges et retomber sous le charme de ses plus grands succès.

Un spectacle rare, énergique, positif et généreux, qui nous donne le sourire, «de la joie et de la bonne humeur» et nous rappelle qu'il est bon de voir la vie en rose avec Zaz.



© Yann ORHAN

Lundi 9 mai 2022 au CHAPITO du CASINO 2000 de Mondorf-les-Bains - Tarif : A partir de 55 € - www.casino2000.lu



Exposition

Summer of'69

L'exposition est consacrée à la création de Berthe Lutgen, peintre et féministe née en 1935 à Esch-sur-Alzette, ainsi qu'à celle de Michel Daleiden, peintre et sérigraphiste né en 1948 à Luxembourg qui, sous le nom d'artiste «Misch Da Leiden», vit et travaille à Düsseldorf. À la fin des années 1960, Daleiden rejoint le collectif d'artistes luxembourgeois *Arbeitsgruppe Kunst*, dont Berthe Lutgen est l'une des fondatrices.

En 1969, les deux peintres organisent la spectaculaire première exposition non-affirmative et coopérative d'art actuel aux côtés d'autres artistes avec qui ils créent un groupe informel surnommé *Initiative 69*. Berthe Lutgen et Misch Da Leiden seront également en lien avec le Groupe de Recherche d'Art Politique (GRAP) jusqu'au début des années 1970.

L'exposition documente les actions artistiques du mouvement protestataire luxembourgeois, réalisées avec et autour du groupe *Initiative 69* et propose une belle mise en perspective. Le tout en s'appuyant sur des œuvres choisies de Berthe Lutgen et de Misch Da Leiden, elle met l'accent sur deux acteurs majeurs de ce mouvement et retrace leur évolution artistique jusqu'à aujourd'hui.

Jusqu'au 22 mai 2022 à la Villa Vauban, 18 Avenue Emile Reuter à Luxembourg - www.villavauban.lu

Italie: escapade gastronomique à Bergame

L'hiver s'installe définitivement, le manque de soleil se fait sentir et le besoin d'un break est de plus en plus pressant ? N'hésitez plus et mettez le cap sur Bergame le temps d'un week-end. L'occasion de flâner au rythme de la dolce vita dans une ville décontractée et riche en histoire, sans être envahie par les touristes. Le lieu idéal pour faire le plein de vitamine D et profiter de la lumière si caractéristique des villes italiennes.

Charles Hadrien



Une fois la valise bouclée, le plus simple reste de prendre l'avion. Ryanair atterrit fréquemment à l'aéroport de Bergame, qui est le troisième d'Italie. Ce dernier étant avantageusement placé par rapport à la ville, dix minutes d'un bus bien régulier suffisent à atteindre le centre. Une fois dans la ville, tout peut se faire à pied, tant les rues sont agréables. Certains souhaiteront cependant profiter du funiculaire centenaire pour rejoindre la *Città Alta*, ceinte de murailles classées au patrimoine mondial de l'UNESCO. La promenade le long de ces murailles, en particulier au coucher du soleil, offre des vues splendides sur la vallée et sur les montagnes environnantes.

Deux villes pour le prix d'une

La cité bergamasque est en réalité composée de deux entités bien distinctes. D'une part, la *Città Alta* abrite le cœur historique et accueille la piazza vecchia, au départ de laquelle serpentent des petites ruelles pleines de charmes. D'autre part, la *Città Bassa*, plus moderne, fait la part belle à la mode italienne et aux petites boutiques. L'influence de Milan, pas si lointaine, se fait définitivement sentir. L'on y voit également de nombreuses maisons colorées, dont la palette de couleurs ravit les photographes. De-



puis la ville basse, une belle vue sur la ville est accessible, en montant au sommet de la *Torre dei Caduti*, qui rend hommage aux soldats de la première Guerre mondiale.

En matière de culture, les amateurs d'art italien de la Renaissance n'hésiteront pas à visiter l'Académie Carrara. Loti dans un palais, ce musée abrite des chefs-d'œuvre de Botticelli, Bellini, Raffaello ou encore Tiziano. La maison natale de Gaetano Donizetti, compositeur d'opéra précurseur de Verdi, vaut également le détour. L'on recommande aussi d'entrer dans la basilique *Santa Maria Maggiore*, dont l'intérieur baroque est tout en finesse, ainsi que dans la cathédrale et

la chapelle Colleoni. En visitant cette dernière, érigée en l'honneur de Bartolomeo Colleoni, condottiere du 15^e siècle, le visiteur attentif ne manquera pas de jeter un coup d'œil au blason qui orne les grilles de la chapelle. Celui-ci est, en effet, orné de trois testicules, attributs du capitaine. A en croire la rumeur et l'usure manifeste du métal, les tâter porterait chance...

Pour les touristes qui choisissent de prolonger leur week-end, les environs de la ville ont beaucoup à offrir et permettent de découvrir la Lombardie. Un moment de détente dans les thermes de San Pellegrino sera bien agréable pour se remettre de ses efforts. A la belle saison, le lac d'Iseo, niché dans un



Una bottiglia di vino ?

Que serait l'Italie sans ses vins ? L'Italie rivalise avec la France en termes de diversité et de qualité de ses vins, et la Lombardie confirme cette compétition. Cousin italien du Pinot noir, le Nebbiolo y règne en maître. L'appellation de Valcalepio utilise quant à elle les cépages français que sont le Merlot et le Cabernet Sauvignon pour produire des vins rouges, dont certains ont une excellente garde. Outre les nombreux vins rouges et vins blancs de qualité, deux appellations de la région de Bergame valent la découverte.

Ainsi, c'est dans la commune toute proche de Scanzorosciate que l'on produit le célèbre Moscato di Scanzo. Il s'agit d'un vin naturellement doux, dont le sucre est le résultat d'un passerillage de plusieurs semaines à la suite des vendanges. Son aire de production se limite à 31 hectares, ce qui en fait une très petite appellation. Le Moscato di Scanzo présente également l'originalité d'être un vin rouge, alors que la plupart des muscats donnent des vins blancs. L'histoire prétend que ce cépage aurait été donné en cadeau aux légions romaines suite à leur victoire sur les Gaulois. Avec ses arômes confiturés de prune, de chocolat, et même parfois de tabac, ce vin est l'allié idéal des desserts, mais également des fromages à pâte persillée.

Pour les amateurs de bulles, la Lombardie est également célèbre pour son appellation Franciacorta. Contrairement au Prosecco, dont la prise de mousse a lieu en cuve, les vins pétillants de Franciacorta suivent la même méthode de production que le Champagne. La formation des bulles s'opère donc dans la bouteille, ce qui leur donne beaucoup de finesse. Les vins sont principalement produits à partir de cépages français, en particulier le Chardonnay. Un vin idéal à déboucher lors des fêtes de fin d'année si l'on souhaite surprendre ses invités et éviter la parfois trop traditionnelle coupe de Champagne.



écran de verdure, est également le lieu idéal pour une petite excursion nature.

Une gastronomie pour tous les goûts

Un bon repas italien ne peut faire l'impasse sur les pâtes et Bergame ne fait pas exception à cette règle ! Les casoncelli sont ainsi une des nombreuses spécialités bergamasques. Il s'agit en quelque sorte de délicieux raviolis en forme de demi-lune, fourrés à la viande et au fromage. Ils sont servis nappés d'une sauce à base de

beurre, de sauge et de poitrine fumée. Outre les pâtes, la région est également connue pour sa polenta. Si elle était traditionnellement accompagnée de beurre pour l'alimentation quotidienne, il se murmure qu'elle s'accommode très bien d'un assaisonnement à la truffe...

Du côté sucré, la polenta a inspiré la création d'un dessert, la *Polenta et osei*. La base est une génoise en forme de dôme et colorée en jaune. L'intérieur est farci de pâte d'amandes et de mousse au chocolat. Par ailleurs, même

si l'hiver est bien là, comment résister à la tentation d'une glace italienne ? Ne pas y succomber constituerait un sacrilège d'autant plus grand que c'est à Bergame que la Straciatella a été inventée. Il est d'ailleurs toujours possible d'en déguster dans la boutique de l'inventeur, «*La Marianna*».

Avec tous ces délices qui s'offrent au visiteur, attention toutefois: les kilos gagnés en Italie reviennent avec dans l'avion. A la réflexion, il s'agit peut-être d'un des meilleurs souvenirs que l'on puisse ramener... ■

Villa René Lalique

Un Relais Château hors du commun

La villa que René Lalique a fait construire en 1920 connaît un nouveau destin depuis septembre 2015. À l'initiative de Silvio Denz, PDG de Lalique, La Villa René Lalique est aujourd'hui le cadre somptueux d'un hôtel cinq étoiles et d'un restaurant gastronomique, récompensé de deux étoiles au guide MICHELIN en janvier 2016, trois mois seulement après son ouverture. Vitrine du savoir-faire et de l'expertise de la Maison Lalique, la Villa René Lalique offre six suites d'exception décorées par Lady Tina Green et Pietro Mingarelli, architectes d'intérieur.

Sandrine Stauner-Facques

La particularité de ce lieu est que les meubles qui ornent chaque pièce sont tous estampillés Lalique... C'est sobre, minimaliste et d'une élégance hors norme.

Des suites d'exception

Les six suites, toutes différentes ont été pensées et décorées selon des thèmes chers à René Lalique.

Nous avons testé la suite «Rose» de 35 m² et ce fut un enchantement. Une suite dans un lieu magique, un cadre verdoyant et apaisant dans laquelle on perd la notion du temps tellement on y est bien. Toute la décoration, vases, lampes, vaisselle sont signés Lalique et s'inscrivent dans la continuité du minimalisme de la décoration. Pour les puristes et fans de musique... Connectez-vous à la station d'écoute Aero System Jean-Michel Jarre by Lalique: c'est une pure merveille qui parfait l'excellence du lieu. Une enceinte aux qualités acoustiques hors normes sublimée par le cristal.

Les autres suites portent les noms de

«Zeila» 25m², «Dalhia» 39 m², «Hirondelles» 44 m², «Dragon» 36 m² avec un balcon, «Masque de femme» 66,50 m².

Le restaurant deux étoiles au guide MICHELIN

Le restaurant est un rectangle de verre, soutenu par des colonnes de grès rouge des Vosges. Il est positionné dans le prolongement de la maison, à laquelle il est relié par une jonction en verre. Avec ses quatre côtés vitrés et son toit végétalisé, il s'intègre dans le somptueux parc de 6 hectares, planté de massifs d'hortensias coniques blancs, de châtaigniers, de bouleaux, de hêtres, de chênes, d'épicéas et de cèdres bleus. Il émane de cette vue surréaliste, un sentiment d'apaisement. Nous sommes «dedans» avec le sentiment d'être «dehors», c'est surprenant.

En cuisine et en salle, le service est fluide et le personnel est comme emporté dans un gracieux ballet. Tous sont parés de tenues ultra modernes



façonnées par la styliste strasbourgeoise Cléone (moitiés de jupes longues plissées noires ou blanche pour le Chef et qui miment un tablier qui est loin d'en être un). Tout est millimétré avec simplicité, grâce, élégance et discrétion. Le service est PARFAIT. Les deux sommeliers présents, Hervé (Directeur du restaurant et Chef Sommelier) ainsi que Stéphane, Sommelier sont à la tête d'une cave inédite et parlent de leurs nectars avec un profond respect.

Paul Stradner, Chef autrichien d'origine, multiplie les clins d'oeil à ses racines et au terroir qui l'a vu grandir tout en perpétuant la cuisine du Chef Jean-Georges Klein, son prédécesseur, mentor, encore actuellement Chef consultant pour l'établissement. Un somptueux mariage de savoir-faire, de tradition, de modernité et d'originalité. Chaque plat est une invitation au voyage, chaque met nous transporte, émoustille nos papilles, nous fait sourire, nous fait plaisir, nous fait chavirer. Du PUR BONHEUR. ■

**Villa René Lalique -
18, rue de Bellevue -
F-67290 Wingen-sur-Moder -
00 333 88 71 98 998 -
www.villarenelalique.com**



▼ 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. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés**: Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique**: Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication**: Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Posologie et mode d'administration**: Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie** La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg une fois par jour. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement** Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP). **Tableau 1: Paramètres biologiques et recommandations de surveillance**: **Paramètre biologique**: Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN). **Action**: Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Paramètre biologique**: Nombre absolu des lymphocytes (NAL). **Action**: Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance**: Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique**: Paramètres lipidiques. **Action**: Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Recommandation de surveillance**: 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. • **Populations particulières** Personnes âgées Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min). Une dose de 100 mg de filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, ou modérée (Child-Pugh A ou B). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été évaluées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale. Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications**: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables**: **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (< 1/1000, < 1/100). **Tableau 2: Infections et infestations**: **Fréquence**: Effet indésirable: infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures. • **Fréquence**: Peu fréquent. **Effet indésirable**: Zona Pneumonie. • **Affections hématologiques et du système lymphatique**: **Fréquence**: Peu fréquent. **Effet indésirable**: Neutropénie. • **Troubles du métabolisme et de la nutrition**: **Fréquence**: Peu fréquent. **Effet indésirable**: Hypoglycémie. • **Affections du système nerveux**: **Fréquence**: Fréquent. **Effet indésirable**: Sensations vertigineuses. • **Affections gastro-intestinales**: **Fréquence**: Fréquent. **Effet indésirable**: Nausées. • **Investigations**: **Fréquence**: Peu fréquent. **Effet indésirable**: Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang. • **Fréquence** basée sur la période pré-securis contrôlée contre placebo (Semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu filgotinib 200 mg. **Modification des paramètres biologiques** Créatinine Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine

24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. **Lipides** Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables** Infections Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était : infection des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), infection des voies urinaires (1,7 % versus 0,9 %), pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) et zona (0,1 % versus 0,3 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves. Infections opportunistes (hors TB) Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 % de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 0,1 par 100 PAE. Nausées Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. Créatine phosphokinase Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était respectivement de 16 (449), de 61 (260) et de 33 (60) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme** Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans ; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets

30 x 100 mg € 994,13 • 90 x 100 mg € 2 571,42
30 x 200 mg € 994,13 • 90 x 200 mg € 2 571,42



MAINTENANT REMBOURSÉ DANS LA PR

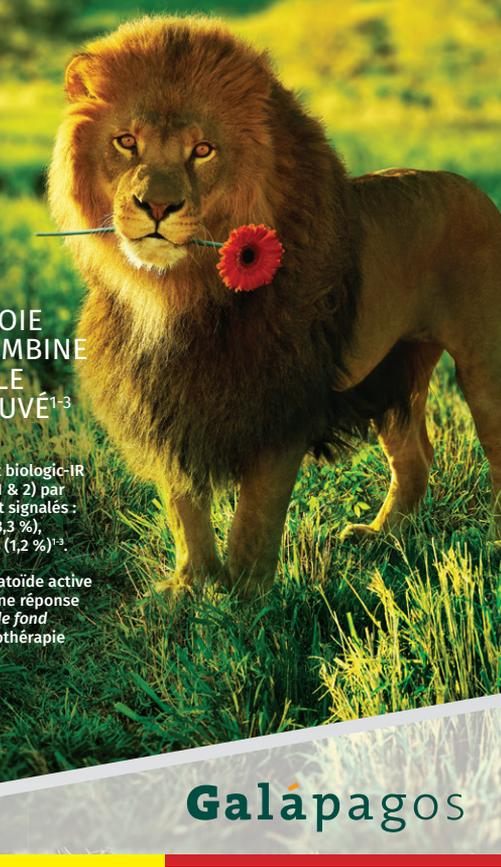
LA PUISSANCE DOMPTÉE*

JYSELECA® EST UN INHIBITEUR PRÉFÉRENTIEL DE JAK1, PRIS PAR VOIE ORALE UNE FOIS PAR JOUR, QUI COMBINE UNE EFFICACITÉ RAPIDE ET DURABLE AVEC UN PROFIL DE SÉCURITÉ PROUVÉ¹⁻³

*Réponse ACR20/50/70 significative chez les patients MTX-IR et biologic-IR atteints de PR active modérée à sévère à la semaine 12 (FINCH 1 & 2) par rapport au MTX seul³. Effets indésirables les plus fréquemment signalés : nausées (3,5 %), infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), infection des voies urinaires (1,7 %) et sensations vertigineuses (1,2 %)³.

Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-10210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifuronneffetindesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. **Représentant local**: Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché**: EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance**: Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte**: 04/2021. 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. **BeneLux**. safety@gilead.com. **Références**: 1. Jyseleca SmPC, Avril 2021; 2. Combe et al. Ann Rheum Dis. Janvier 2021; 3. Genovese M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055. **Abréviation**: PR: polyarthrite rhumatoïde. LU-RA-FIL-202103-00001



Galapagos

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-10210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifuronneffetindesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. **Représentant local**: Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché**: EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance**: Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte**: 04/2021. 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. **BeneLux**. safety@gilead.com. **Références**: 1. Jyseleca SmPC, Avril 2021; 2. Combe et al. Ann Rheum Dis. Janvier 2021; 3. Genovese M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055. **Abréviation**: PR: polyarthrite rhumatoïde. LU-RA-FIL-202103-00001

Meilleurs vœux de toute l'équipe de Semper Luxembourg et de Letz be healthy pour 2022 !!!

Nous vous souhaitons des rires et des sourires, des repas en famille et entre amis, de bonnes bouteilles, de l'amour, de l'amitié, des bouteilles à moitié pleines plutôt qu'à moitié vides...

Puissiez-vous trouver sous le sapin, comme Brel, «des rêves à n'en plus finir et l'envie furieuse d'en réaliser quelques-uns».

Puissent toutes nos bonnes résolutions nous rendre forts et solidaires.

Puissent nos vies se parer de mille bonheurs.

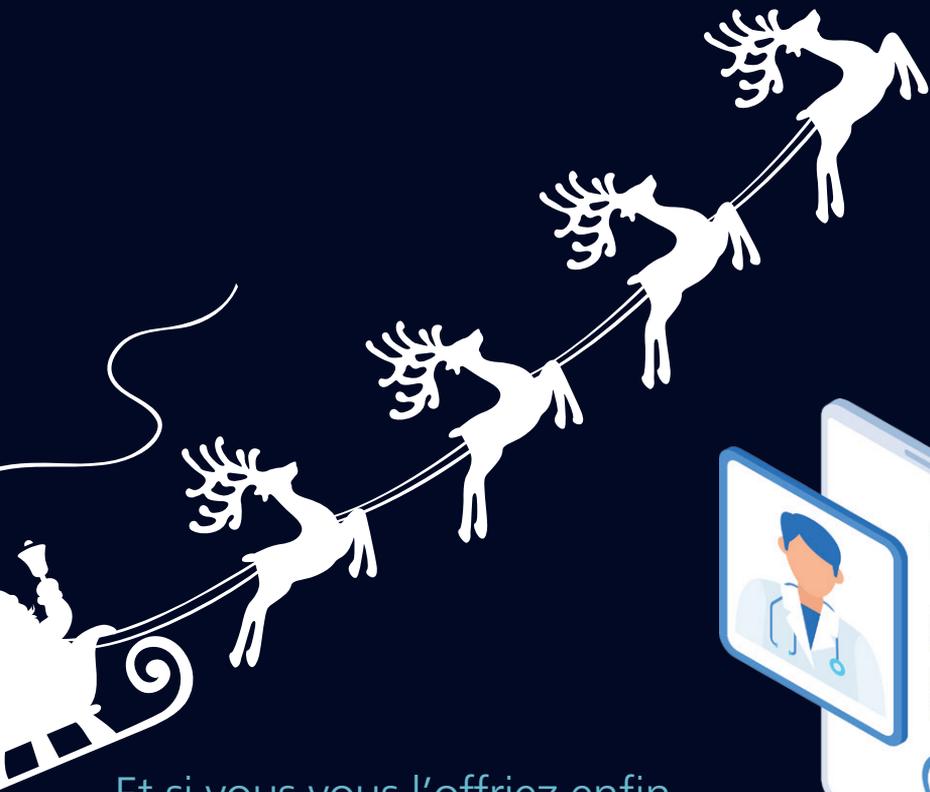
En un mot comme en cent... *Joyeux Noël et Bonne année à tous et toutes !*

Françoise
Nathalie
Roseline
Laurence
Eric
Micheline
Christine
Sandrine
Arnaud



Merci !!!

A nos fidèles lecteurs
A nos annonceurs et sponsors
A nos partenaires institutionnels
A nos collaborateurs et relais sur le terrain



Et si vous vous l'offriez enfin, votre nouveau **site WEB** ?

DSB Communication vous propose une offre sur mesure pour accompagner votre présence sur internet

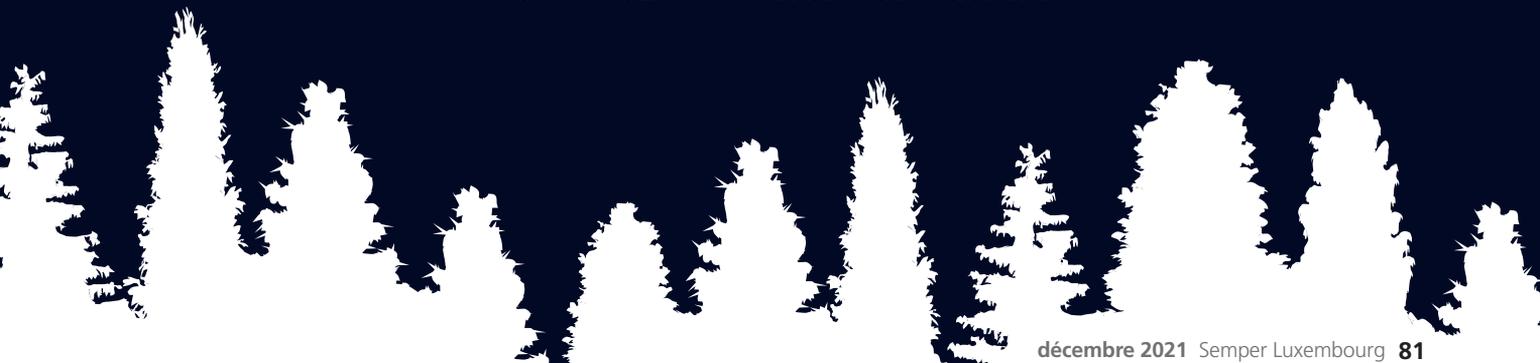
Notre équipe **WEB DEVELOPMENT** est à votre disposition pour discuter de vos attentes et de vos besoins.

Brand Manager
Traffic Manager
Motion Designer
UI Designer
Front-end Developer
UX Developer



...pour une offre exclusive sur abonnement - sans mauvaises surprises - sans surcoûts cachés...
...pour votre cabinet individuel ou de groupe - votre pharmacie - votre association...

Contactez-nous: webdev@dsb.lu



GI MER E PATT HUELEN?



N°141 DÉCEMBRE 2021
Semper
LUXEMBOURG



Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

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

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
Dr C. Biéva, Dr A.M. Bilas, H. Boerner,
Dr A. Chioti, Ch. Hadrien, Dr H. Kugener,
A. Mertens, R. Mertens, C. Vrancken

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

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

www.dsb.lu

dsb
communication

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

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

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



Supporting those in need
Through innovation, products, partnerships and the foundation
With unique worldwide synergized expertise
Built by a visionair



BREAST CANCER



**STEM CELL
TRANSPLANTATION**



MELANOMA



**COLORECTAL
CANCER**

**Do not hesitate to contact us with your questions
or if you want more information:**



Amélie Nguyen

Key Account Manager Oncology
Luxembourg & Wallonia
amelie.nguyen@pierre-fabre.com



Audrey Blomme

Medical Science Liaison Oncology
Luxembourg & Wallonia
audrey.blomme@pierre-fabre.com



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés ; chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés ; chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés ; comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords bisautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés ; comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,5 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie. Usage d'activité physique en monothérapie. Usage d'activité physique en association avec la metformine en raison d'une intolérance en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations adultes, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du produit. **Insuffisance cardiaque** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique systolique à fraction d'éjection réduite. **POSSÉDÉ ET MODE D'ADMINISTRATION** Possédé : Diabète de type 2. La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, le traitement peut être augmenté à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessus). **Insuffisance cardiaque** La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. **Toutes les indications** Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, cependant, il ne doit pas prendre une double dose le même jour. **Précautions d'emploi** Chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. Les recommandations relatives à la fonction rénale et de la ClCr sont détaillées dans le Tableau 1. **Recommandations pour l'ajustement des doses** Indication : Diabète de type 2 DFGE [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] : ≥ 60 Dose journalière totale : Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Chez les patients qui tolèrent 10 mg d'empagliflozine et nécessitent un meilleur contrôle glycémique, la dose peut être augmentée à 25 mg d'empagliflozine. Indication : Diabète de type 2 DFGE [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] : 45 à 60 Dose journalière totale : Ne pas instaurer l'empagliflozine. Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous Jardiance. Indication : Diabète de type 2 DFGE [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] : < 45 Dose journalière totale : L'empagliflozine n'est pas recommandée. Indication : Insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète de type 2) DFGE [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] : ≥ 20 Dose journalière totale : La dose journalière recommandée est de 10 mg d'empagliflozine. Indication : Insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète de type 2) DFGE [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] : < 20 Dose journalière totale : L'empagliflozine n'est pas recommandée. En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGE ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clearance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. Pour le traitement du diabète de type 2, l'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGE < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGE chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGE est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min. Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec ou sans diabète de type 2, l'empagliflozine 10 mg peut être instaurée ou poursuivie jusqu'à un DFGE de 20 ml/min/1,73 m² ou une ClCr de 20 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients sous dialyse. Les données sont insuffisantes pour soutenir une utilisation chez ces patients. Insuffisants hépatiques. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, il n'y a pas de données d'hypospémie doit être pris en compte. Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité Diabète de type 2 Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 524 patients ont été inclus et 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypovolémie lors de la déshydratation. L'association en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). Insuffisance cardiaque L'étude EMPEROR-Reduced a inclus 3 730 patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 10,6 %, placebo : 9,9 %). Les cas d'hypovolémie majeure (événements ayant nécessité une hospitalisation) ont été observés uniquement chez les patients traités par empagliflozine. Le profil de sécurité de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque. Liste des effets indésirables Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 2 - Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et tous des données après commercialisation Classe de système d'organe • Infections et infestations Fréquent : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales*, infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urecrites)* Rare : Fasciite nécrotique du périnée (gangrène de Fournier)* • Classe de système d'organe : Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Hypoglycémie (dans l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)* Fréquent : Soif Rare : Acidocétose diabétique • Classe de système d'organe : Affections gastro-intestinales Fréquent : Constipation • Classe de système d'organe : Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent : Prurit (généralisé), Rash Peu fréquent : Urticaire, Angio-œdème • Classe de système d'organe : Affections vasculaires Très fréquent : Hypertension • Classe de système d'organe : Affections des yeux et des voies urinaires Fréquent : Augmentation des mictions* Peu fréquent : Dysurie • Classe de système d'organe : Investigations Fréquent : Augmentation des lipides sériques* Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire*, Augmentation de l'hématocrite* * Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations supplémentaires sur l'insuffisance cardiaque, un cas (< 0,1 %) de fasciite nécrotique du périnée (gangrène de Fournier) a été observé chez un patient atteint d'insuffisance cardiaque et de diabète traité par empagliflozine. * Voir rubrique 4.4 du RCP Description de certains effets indésirables Hypovolémie La fréquence des hypovolémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'association en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone ou avec sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg :

11,5 %, placebo : 8,4 %) associé à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). Dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 1,2 %, placebo : 1,5 %) ou en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 1,6 %, placebo : 1,5 %) comparativement au placebo (1,0 %). Des infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. Dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 1,9 %, placebo : 0,4 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,4 %, placebo : 0,9 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparativement au placebo. Augmentation des mictions Une augmentation des mictions (comprendant les termes préférentiels de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,0 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). Dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions n'a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,7 %, placebo : 0,4 %). Infection des voies urinaires La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. Hypovolémie La fréquence globale des hypovolémies (comprendant les termes préférentiels de diminution de la pression artérielle (ambulatorie), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été généralement transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPEROR-OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG observé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFG s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFG moyen est resté aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. Augmentation des lipides sériques Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion étaient respectivement, pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, de 4,9 % et 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol total ; de 3,3 % et 3,6 % contre 0,4 % pour le HDL-cholestérol ; et 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et 8,2 % et 9,0 % contre 10,5 % pour les triglycérides. Augmentation de l'hématocrite Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPEROR-OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après surveillance 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 : **Banque** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boite postale 97, B-1000 BRUXELLES. Masou Site internet : www.medicationsfrance.be / www.efpi.be / efpi@efpi.be / www.luxembourg.be - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg pharmacologie@msat.lu - Tél. : (+352) 2478 5592 - Fax : (+352) 2475 5615 ou : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpn@crpn-nancy.fr - Tél. : (+33) 9 83 65 80 85 - Fax : (+33) 9 83 65 81 33 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE LAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/114/030/016 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) EU/114/030/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06/2021 Références : 1. RCP Jardiance®, dernière version disponible 2. Ziman B, et al.; *N Engl J Med* 2016; 373(22):2117-2128 3. Wanner C, et al. • *N Engl J Med* 2016; 374(28):275(4):2323-34 * Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie. Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une coronaropathie, d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. * Critère secondaire/exploreur de l'étude RRR : Réduction du Risque Relatif • CV : Cardiovasculaire PC-BE-102170 - 09/2021

	Prix public*
30 x 10 mg / 30 x 25 mg	49,85€
100 x 10 mg / 100 x 25 mg	147,44€

Remboursement en Ca B
www.namibi.be / www.riziv.be

JARDIANCE®

LE POUVOIR D'EN FAIRE PLUS

Pour des patients diabétiques de type 2, l'étude EMPA-REG OUTCOME a montré :

-38% RRR Mortalité CV p<0,001^{1,2,3,4}

-35% RRR Hospitalisations pour insuffisance cardiaque p=0,002^{1,2,3,4}

-39% RRR Néphropathie p<0,001^{1,3,4}

JARDIANCE® continue à innover avec la nouvelle indication pour le traitement de l'Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Réduite.



Votre partenaire dans le domaine des maladies chroniques

