N°148 - JUILLET 2022

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

CAS CLINIQUE
Quand la prostate fait perdre connaissance

Nouvelle rubrique

URGENCES
Traiter l'embolie pulmonaire en embulatoire

Regulatory
Impact du COVID-19 sur la réglementation européenne des médicaments

BSC 41st Annual Congress
Cardiology: «a lifetime journey»

REHAKLINIK
Etude internationale Psy-Long-COVID

ÉVASION
Pairi Daiza: meilleur zoo d'Europe

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE
Fergusson et son spéculum

PARKINSON
Le Luxembourg lance l'étude PANDOVA

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

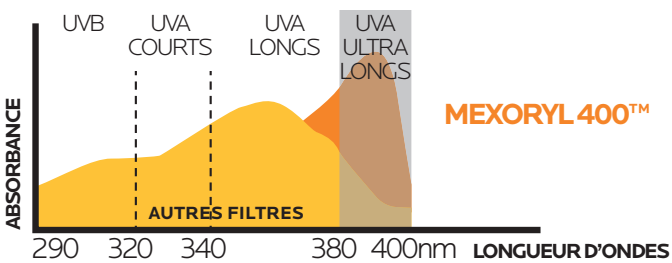
NOUVEAUTÉ
MEXORYL 400™ FILTRE SOLAIRE,

LE FILTRE UV LE PLUS EFFICACE CONTRE LES RAYONS UV LES PLUS INCIDIEUX.

INNOVATION SCIENTIFIQUE

NOUVEAU FILTRE UV MEXORYL 400™

SPECTRE D'ABSORBANCE DES FILTRES UV



Pic d'absorption du Meroxyl 400 à 385nm.

ANTHELIOS UVMUNE **400**
AIDE À PROTÉGER CONTRE LES DOMMAGES CELLULAIRES CAUSÉS PAR LE SOLEIL ET LE STRESS OXYDATIF.
AMÉLIORE LA QUALITÉ DE LA PEAU.

PROTECTION À LARGE SPECTRE
CONTRE LES UVB, LES UVA & LES UVA ULTRA LONGS

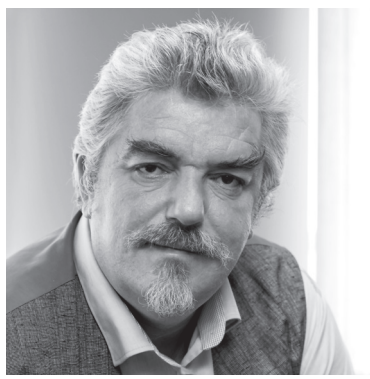
NE COULE PAS ET NE PIQUE PAS LES YEUX

POUR UN USAGE QUOTIDIEN ET UNE EXPOSITION AU SOLEIL

DISPONIBLE EN DEUX TEXTURES: LE FLUIDE ET LA CRÈME. ÉGALEMENT DISPONIBLE EN VERSION TEINTÉE.

*Rayons UVA ultra longs (380-400 nm).

Edito



Faut-il douter de nos certitudes?

La formule peut paraître tenir de l'oxymore. Pourtant, l'édito du mois dernier semble avoir incité l'un ou l'autre d'entre vous à s'interroger sur quelques vérités communément admises. C'est ainsi que, de réflexions en interrogations, j'ai tenté de trouver des données sur l'impact du port obligatoire du masque qui s'est propagé de façon… virale pendant la crise sanitaire.

Ce faisant, je suis tombé sur l'étude[1] d'un chercheur brésilien, microbiologiste à l'Université de São Paulo, qui a évalué la corrélation entre la compliance au masque obligatoire dans les lieux publics et les taux de mortalité en Europe durant l'hiver 2020-2021. Souvenez-vous, c'était le moment où l'on imposait le port du masque facial pour aller au bois ou sortir son chien dans la pénombre des lampadaires de rues désertes.

Pour ce faire, l'auteur a analysé et croisé les statistiques de morbidité et de mortalité, d'une part, et de port du masque, d'autre part, dans 35 pays. Devinez la conclusion? Les pays avec des taux élevés de compliance au port obligatoire n'ont pas fait mieux que les autres. Les résultats m'ont laissé sur mon séant, d'autant que les données analysées provenaient de l'*Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) de l'Université de Washington, référence internationale.

Et ailleurs? Qu'en est-il? Parfois, les données s'entrecroisent, comme au pays des caribous où l'on découvre les discordances entre le Québec et le reste du Canada. Mais voici qu'émerge une pépite, sous la forme d'une étude[2] menée dans un véritable laboratoire grandeur nature: le Kansas. Pourquoi le Kansas? Car cet Etat américain eut pour particularité, d'août à octobre 2020, de laisser chaque comté libre d'imposer ou non le port obligatoire du masque. L'occasion était donc belle de comparer, les statistiques des comtés «avec masque» et des comtés «sans masque».

…

Edito

...

Et là, surprise: dans les comtés où le port du masque était obligatoire, on a observé des taux de mortalité significativement plus élevés que dans les comtés sans masque, avec un rapport de risque de 1,85 (intervalle de confiance à 95% [IC 95%]: 1,51-2,10) pour les décès liés à la COVID-19. C'est beaucoup, d'autant que la résilience des données est au rendez-vous.

Même après ajustement des résultats pour le nombre de «personnes protégées», c'est-à-dire le nombre de personnes qui grâce au masque n'ont pas été infectées dans le groupe avec masque obligatoire par rapport au groupe sans masque, le rapport de risque restait significativement augmenté, à 1,52 (IC 95%: 1,24-1,72). C'est toujours beaucoup, et le chiffre appelle au respect: nous parlons de mortalité.

Une cause avancée pour expliquer cette tendance est «l'effet Foegen», une théorie démontrée *in vivo* chez l'animal, selon laquelle la réinhalation profonde de gouttelettes hypercondensées ou de virions purs pourrait aggraver le pronostic et être liée aux effets à long terme de l'infection. Une interprétation théorique d'une étude observationnelle, qui nous renvoie à l'empirisme médical de ne pas «respirer ses propres miasmes».

Alors, quoi? Oserions-nous croire que les mesures auraient pu avoir eu plus d'effets délétères que bénéfiques? Non n'est-ce pas. Refermons bien vite la boîte de Pandore et poussons le loqueteau. Et bornons-nous à la volupté du doute, lorsque celui-ci semble confirmer une conviction profonde.

Dr Eric Mertens

Références:

1. Spira B (April 19, 2022) Correlation Between Mask Compliance and COVID-19 Outcomes in Europe. Cureus 14(4): e24268. DOI 10.7759/cureus.24268

2. Fögen, Zacharias MD⁎ The Foegen effect, Medicine: February 18, 2022 - Volume 101 - Issue 7 - p e28924 - DOI 10.1097/MD.0000000000028924

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

Colophon en page 46

épiderme

Be-Life
NATURAL PRODUCTS

La routine beauté des peaux repulpées

Saviez que la peau puise 80 % de ses nutriments dans ce que nous absorbons et à peine 20 % dans ce que nous appliquons ? **HyaluSkin** nourrit les couches profondes de **l'épiderme de l'intérieur**. Un incontournable pour **atténuer rides et ridules** !

- **Acide hyaluronique**
  Hydratation et confort cutané
- **Collagène**
  Elasticité et fermeté
- **Coenzyme Q10**
  Régénération des tissus collagéniques
- **Vitamine C**
  Ralentissement de l'oxydation

Complément alimentaire
en vente en **pharmacies et parapharmacies**

60 gél. acido-résistantes (**CNK** 3962842 - P.P. 24 €) ou 120 gél. acido-résistantes (**CNK** 4509337 - P.P. 44 €) I 1 gél. max/jour

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*

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

Silodyx est indiqué dans le traitement des troubles urinaires de l'hyperplasie benigne 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'hypertrophie 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} ≥ 50 et ≤ 80 ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} ≥ 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 (≥ 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire** Très rare : Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et oedème pharyngé[1]. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent : Sensation vertigineuse ; Rare : Syncope, Perte de conscience[1]. **Affections cardiaques** Peu fréquent : Tachycardie[1] ; Rare : Palpitations[1]. **Affections vasculaires** Fréquent : Hypotension orthostatique ; Peu fréquent : Hypotension[1]. **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 anormaux[1]. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : Rash cutané[1], Prurit[1], Urticaire[1], Éruption d'origine médicamenteuse[1]. **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.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** 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 1er november 2021.

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

Recordati SRL - Avenue du Bourgmestre Etienne Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2021/173/RecBE - Décembre - Date d'approbation du matériel 12/21

RECORDATI

Sommaire

10

FLASH

- Du neuf dans la mucoviscidose
- Etude internationale Psy-Long-COVID menée par la Rehaklinik

12

CONGRESS

Cardiology: «a lifetime journey»

- La prise en charge de l'insuffisance cardiaque doit être repensée
- Myocardite sous immunothérapie: ne pas sous-estimer
- Fibrillation atriale: que faire chez le patient à haut risque?

18

RECHERCHE

Le Luxembourg lance l'étude PADOVA

23

REGULATORY

Impact du COVID-19 sur la réglementation européenne des médicaments

28

URGENCES

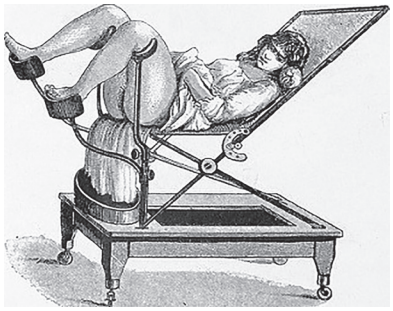
Traiter l'embolie pulmonaire en ambulatoire

33

CAS CLINIQUE

Quand la prostate fait perdre connaissance

38



ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE .....

Fergusson et son spéculum

40

EVASION .....

Pairi Daiza: meilleur zoo d'Europe

42

EVASION .....

Les Jardins de Sophie

44

SORTIES .....

Nora Hamzawi, One Night of Queen et Theaterplage

45

AGENDA .....

46

CARTOON .....

Jeu de l'été...
...participez et gagnez !

mediQuality from Medscape

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

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

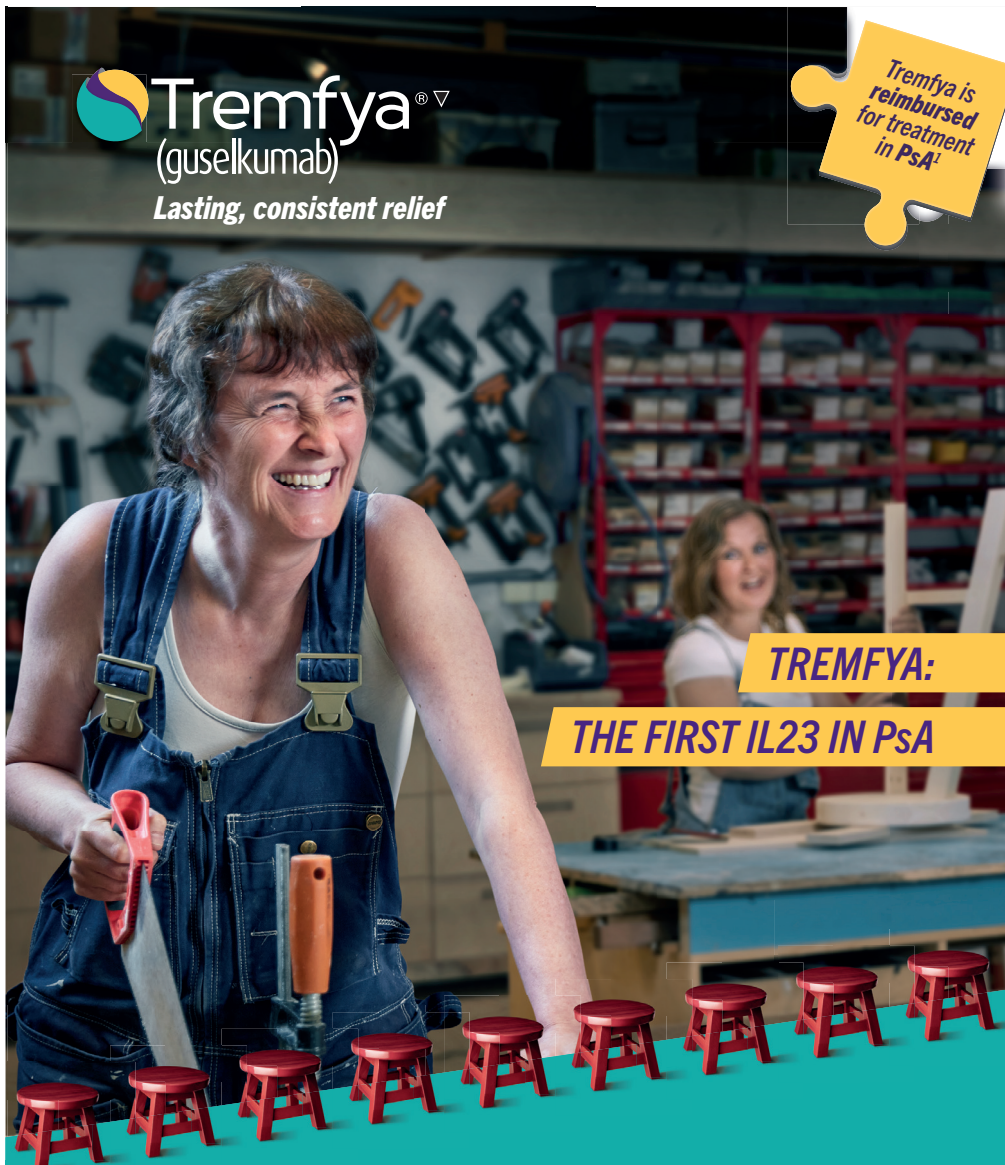
…offre exclusive sur abonnement - sans mauvaises surprises - sans surcoûts cachés…
…pour votre cabinet individuel ou de groupe - votre pharmacie - votre association…

Contactez-nous: **webdev@dsb.lu**

▼ 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 : Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli : Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), 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 RCP. *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 la notice d'« 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). **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 :** *Fréquence :* Effet indésirable. **Infections et infestations :** *Très fréquent :* Infections des voies respiratoires. *Peu fréquent :* Infections à Herpes simplex. *Peu fréquent :* Dermatophytoses. *Peu fréquent :* Gastro-entérite. **Affections du système immunitaire :** *Peu fréquent :* Hypersensibilité. *Peu fréquent :* Anaphylaxie. **Affections du système nerveux :** *Fréquent :* Céphalée. **Affections gastro-intestinales :** *Fréquent :* Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané :** *Peu fréquent :* Urticaire. *Peu fréquent :* 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 III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant 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 traité par Tremfya (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). 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 et ≤ 5 x LSN et > 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). Une fréquence similaire a été observée quels que soit la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III de 2 ans sur le rhumatisme psoriasique. **Tableau 2 : Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique : A :** Jusqu'à la semaine **24[a] – B :** Jusqu'à **1 an[b]. A1 :** Placebo N : 370[c]; **A2 :** Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c]; **A3 :** Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c] **– B1 :** Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c]; **B2 :** Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c]. **ALAT : > 1 à ≤3 x LSN : A1 :** 30,0%; **A2 :** 28,2%; **A3 :** 35,0% **– B1 :** 33,5%; **B2 :** 41,2%. **> 3 à ≤5 x LSN : A1 :** 1,4%; **A2 :** 1,1%; **A3 :** 2,7% **– B1 :** 1,6%; **B2 :** 4,6%. **> 5 x LSN : A1 :** 0,8%; **A2 :** 0,8%; **A3 :** 1,1% **– B1 :** 1,1%; **B2 :** 1,1%. **ASAT : > 1 à ≤3 x LSN : A1 :** 20,0%; **A2 :** 18,8%; **A3 :** 21,6% **– B1 :** 22,8%; **B2 :** 27,8%. **> 3 à ≤5 x LSN : A1 :** 0,5%; **A2 :** 1,6%; **A3 :** 1,6% **– B1 :** 2,9%; **B2 :** 3,8%. **> 5 x LSN : A1 :** 1,1%; **A2 :** 0,5%; **A3 :** 1,6% **– B1 :** 0,5%; **B2 :** 1,6%. [a] *période contrôlée versus placebo;* [b] *les patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par Tremfya ne sont pas pris en compte;* [c] *nombre de patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période.* Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de Tremfya toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de Tremfya toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminase étaient ≤ 3 x LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. *Diminution du nombre de neutrophiles :* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par 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 sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 264, 5,8 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 264. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique 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 264, 0,4 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé 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 1 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. *Immunogénicité :* L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de Phase II et de Phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de Phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,76 % del'ensemble des patients traités par Tremfya. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**, 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 MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie, EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli, EU/1/17/1234/003 2 stylos prérempli, EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 13/01/2022. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

Téléphone: 0800 93 377 **E-mail:** janssen@jacbe.jnj.com **Internet:** www.janssen.com/belgium



	BE			LUX
Tremfya	PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	PP incl 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 1.984,43	€ 12,10	€ 8,00	€ 1.928,26
100 mg – 1 stylo prérempli				

©Janssen-Cilag NV - CP-312533 - Approval date: 05-2022 – vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Du neuf dans la mucoviscidose

Lors de la 45ème conférence européenne sur la mucoviscidose de la Société européenne de la mucoviscidose (ECFS – European Cystic Fibrosis Society), qui s'est tenue du 8 au 11 juin 2022, à Rotterdam, Vertex a présenté des données démontrant les avantages d'un traitement précoce et à long terme par des modulateurs CFTR.

Vertex a présenté une première analyse des données recueillies aux États-Unis par la *CF Foundation Patient Registry* (CFFPR) auprès de plus de 16.000 personnes atteintes de mucoviscidose traitées avec KAFTRIO® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec l'ivacaftor pendant neuf mois en moyenne.

Cette première analyse intermédiaire, qui fait partie d'une étude post-autorisation de cinq ans qui est en cours (abstract WS22.05), a montré que le traitement par KAFTRIO® en association avec l'ivacaftor en conditions réelles était associé à une amélioration de la fonction pulmonaire, un risque réduit de 77% d'exacerbations pulmonaires par rapport à l'état de référence avant l'utilisation de KAFTRIO® en association avec l'ivacaftor, ainsi qu'un risque réduit de 87% de transplantation pulmonaire et un risque de décès de 74% inférieur par rapport à la population CFFPR historique de 2019 aux États-Unis.

Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Impact sur le décours de la maladie

Vertex a également présenté des données comparant le taux annuel de changement de la fonction pulmonaire chez des personnes atteintes de mucoviscidose âgées de 12 ans et plus, présentant deux mutations F508del (F/F) ou une mutation F508del et une mutation de fonction minimale (F/MF), traitées par KAFTRIO® en association avec l'ivacaftor dans le cadre d'études pivots et d'une étude open-label, par rapport à des témoins historiques appariés par score de propension et non traités par un modulateur CFTR, issus du CFFPR américain (abstract WS22.04). Les résultats montrent que KAFTRIO® en association avec l'ivacaftor n'a démontré en moyenne aucune diminution du ppFEV1 sur une période de deux ans dans cette population, contrairement à la diminution observée chez les patients témoins correspondants. L'analyse indique que le traitement par KAFTRIO® en association avec l'ivacaftor a le potentiel pour avoir un impact sur le décours de la mucoviscidose.
En outre, Vertex présentera les données d'une étude à long terme en conditions réelles démontrant que la prise de KALYDECO® (ivacaftor) à un âge précoce (6-10 ans) préserve davantage la fonction pulmonaire que si KALYDECO® est initié à un âge plus avancé (abstract WS17.03). Ces résultats montrent l'importance de la prise précoce de ce traitement pour les patients éligibles.
En plus des études susmentionnées, d'autres présentations de Vertex à la conférence de cette année soutiennent l'utilisation précoce et à long terme des modulateurs CFTR:

- Abstract WS08.04 - Résultats d'une étude real-world chez des personnes atteintes de mucoviscidose présentant certaines mutations fonctionnelles résiduelles et traitées par KALYDECO® (ivacaftor).
- Abstract WS17.02 - Résultats d'une étude exploratoire de phase 2 d'extension open- label d'ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) chez des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans.

KAFTRIO® (ivacaftor/ tezacaftor/elexacaftor) en Association avec l'Ivacaftor

Chez les personnes présentant certains types de mutations du gène CFTR, la protéine CFTR n'est pas traitée ou repliée normalement dans la cellule, ce qui peut empêcher la protéine CFTR d'atteindre la surface cellulaire et de fonctionner correctement. KAFTRIO® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec l'ivacaftor est un médicament oral conçu pour augmenter la quantité et la fonction de la protéine CFTR à la surface de la cellule. ■

KAFTRIO® en association avec l'ivacaftor est approuvé dans l'Union européenne pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus qui présentent au moins une copie de la mutation F508del dans le gène CFTR.

Source: Communiqué VERTEX

Appel à la participation en ligne à la 2e phase de l'étude internationale Psy-Long-COVID menée par la Rehaklinik

La Rehaklinik du CHNP procède au recrutement de patients n'ayant pas encore eu le COVID-19 ou n'ayant pas eu de symptômes à long terme après une infection COVID-19. Ces patients ont la possibilité d'intégrer la deuxième phase de l'étude internationale sur le «syndrome psychologique et neuropsychologique associé au Long-COVID».

Rehaklinik

Après une première phase de l'étude sur les effets (neuro-) psychologiques du Long-COVID, menée depuis septembre 2021 avec plus de 600 personnes atteintes de long-COVID, la Rehaklinik du CHNP, responsable de ce projet international, est maintenant à la recherche de participants pour constituer le groupe de contrôle.

L'enquête dure environ 30 minutes et se déroule entièrement en ligne. Elle consiste en divers questionnaires et tests neuropsychologiques.

La participation à l'étude est totalement anonyme et volontaire et se fait via le lien suivant: https://ww3.unipark.de/uc/long-covid/.

L'objectif de l'étude est d'examiner les différences et les similitudes entre le syndrome de Long-COVID et d'autres maladies déjà connues.

Mieux comprendre les symptômes pour mieux cibler les approches thérapeutiques

Cette étude internationale permettra ainsi de mieux comprendre les symptômes et de développer des approches thérapeutiques ciblées.

Environ un tiers des personnes souffrant d'un Long-COVID doivent lutter contre des troubles psychologiques et/ou neuropsychologiques, qui les affectent dans leur vie quotidienne, parfois de manière très prononcée.
Malheureusement, on en sait encore trop peu sur les causes et les approches thérapeutiques correspondantes de ces syndromes psychologiques et neuropsychologiques en relation avec le Long-COVID.
Pour mieux comprendre ces syndromes, la Rehaklinik s'est associée à des partenaires de grande renommée et réalise cette étude en collaboration étroite notamment avec l'Université du Luxembourg, représentée par le Prof. Dr Claus Vögele, et en coopération avec de grandes institutions nationales et internationales d'Allemagne et de Suisse, dont l'Hôpital universitaire de Hambourg-Eppendorf, l'Institut psychiatrique Max Planck de Munich, les Hôpitaux psychiatriques universitaires de Bâle, l'Hôpital universitaire psychiatrique de Zurich, l'Hôpital universitaire de Francfort et le Centre Hospitalier de Luxembourg. Le projet est soutenu par le Fonds National de la Recherche, Luxembourg.

Source: Communiqué Rehaklinik du CHNP.

BSC 41st Annual Congress
12-13 mai 2022

BELGIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Cardiology: «a lifetime journey»

Post-posé de février à mai 2022 pour cause de COVID, le 41ème congrès de la Belgian Society of Cardiology a retrouvé son aura d'avant coronavirus avec près de 870 participants, un programme pointu abordant les grands thèmes de la cardiologie et la remise de nombreux prix et Awards pour stimuler la jeune génération… Au menu, les nouvelles recommandations dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ou préservée, la place des gliflozines, les liaisons dangereuses entre diabète et cardiovasculaire, les cardiopathies congénitales, la fibrillation atriale chez le sujet âgé, la prévention cardiovasculaire etc. Un résumé des temps forts…

Dr Claude Biéva

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque doit être repensée…

Nous avons des études cliniques robustes, de bons médicaments, des recommandations claires sur la manière de s'en servir et de plus en plus de patients.

Et pourtant, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque laisse à désirer.

Pour le Pr Jean-Luc Vachiery (Hôpital Erasme, Bruxelles), «*nous devons réinventer les essais cliniques pour les rendre plus proches de la vie réelle et repenser la prise en charge en se disant que nous sommes face à une maladie qui progresse rapidement et tue de 20% à 30% des patients la première année*».

Et en pratique?

Pour le Pr Vachiery, «*c'est fascinant de voir que plus de 90% de nos recommandations sont basées sur des preuves très fortes et malgré tout, on a du mal à implémenter les*

traitements. Les raisons invoquées sont multiples, à commencer par l'inertie liée au système, aux médecins, aux patients, mais aussi liée au fait qu'on parle d'une maladie qui n'est pas très bien reconnue, pour laquelle on ne dispose pas d'une signature biologique comme dans le diabète ou l'asthme… En plus les choses se compliquent aujourd'hui avec la révision du critère «fraction d'éjection» qu'on est en train d'abandonner pour la stratification des patients».

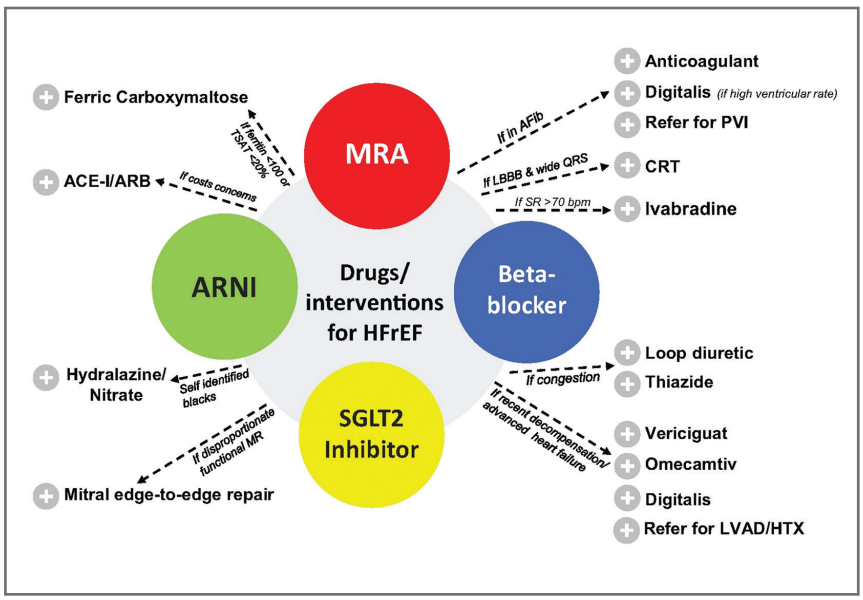
Que penser des essais cliniques dans l'IC?

«La généralisation de ces essais est rendue extrêmement compliquée parce que les populations ne sont pas les mêmes», explique le Pr Vachiery.

«La conséquence est qu'on n'obtient pas les résultats qui correspondent aux rêves qu'on voudrait nous vendre. Quand on analyse les données du registre CHAMP-HF, on est frappé de voir que seulement 56% des patients qu'on voit en consultation rentreraient dans les critères d'éligibilité d'un essai clinique. Nos patients ont des co-morbidités, une insuffisance rénale, un diabète mal équilibré, des maladies respiratoires etc. qui les excluent de facto d'essais cliniques trop cadrés, trop stricts. L'avenir est au design adaptatif, permettant de générer de la «real world evidence» dont nous avons besoin pour mieux comprendre la dynamique de l'IC».

Comment appliquer la GDMT *(Guideline-directed medical therapy)?*

Le traitement médicamenteux vise à réduire la mortalité, prévenir les hospitalisations dues à l'aggravation de l'IC et améliorer l'état clinique et la qualité de vie. Le débat actuel tourne autour de l'introduction des «4 fantastics»: en séquentiel ou en simultané?



> «Le traitement médicamenteux vise à réduire la mortalité, prévenir les hospitalisations dues à l'aggravation de l'IC et améliorer l'état clinique et la qualité de vie.»

Pour le Pr Vachiery, *»il faut privilégier l'intervention précoce. Dans l'étude EMPULSE, l'empagliflozine prescrite dès la stabilisation clinique, améliore le pronostic à 90 jours chez des patients hospitalisés pour une IC aiguë, quelle que soit la FEVG ce qui montre bien au passage qu'elle est un des éléments du phénotypage mais ce n'est pas le plus important. On peut faire la même remarque avec les IEC, les bêta-bloquants etc. Dans la vie de tous les jours, lorsqu'on revoit à 3 mois des patients traités précocement, ils ont une amélioration de la FE, une réduction du NT-proBNP et une amélioration des symptômes».*

Un changement de paradigme?

«Absolument» répond le Pr Vachiery.

«Avant on traitait séquentiellement avec une titration par crainte d'altérer la fonction rénale, de voir apparaître une hypotension, une bradycardie, des craintes qui ne sont pas nécessairement fondées dans la vie de tous les jours. Aujourd'hui on donne tout relativement en même temps, à petites doses avec une finalisation du traitement à 1 mois. Le fait de donner des petites doses va nous mettre dans une situation qui sera bien meilleure pour pouvoir évaluer l'efficacité du traitement: ce n'est pas d'où tu pars qui est important, c'est où tu arrives … Il faut se rappeler que nous sommes face à une maladie associée à un taux d'événements qui est très élevé. Le taux de ré-hospitalisation atteint 45%, la mortalité intra-hospitalière de l'IC aiguë quelle que soit sa cause, va jusqu'à 10% et la mortalité dans la première année est de 20% à 30%. C'est une maladie qui progresse rapidement, donc reporter le traitement expose le patient à un risque plus élevé comme ceci a été montré avec l'association sacubitril/valsartan dans l'étude PARADIGM-HF». ■

Myocardite sous immunothérapie: ne pas sous-estimer...

La myocardite auto-immune est une complication cardiologique reconnue de l'immunothérapie. Les signes sont variés et aspécifiques avec notamment une douleur thoracique, une insuffisance cardiaque et des troubles du rythme, justifiant une prise en charge rapide. L'«American Society for Medical Oncology» propose un algorithme décisionnel pour un traitement à base de corticoïdes et d'immunomodulateurs. Le point avec le Dr Franssen Constantijn[1] (UZA).

Un diagnostic difficile

La présentation clinique est variable avec parmi les symptômes les plus fréquemment rapportés, une dyspnée (49%), une asthénie (25%), des douleurs thoraciques (17%).

Le bilan doit comporter un ECG au repos, une biologie avec un dosage de la troponine et du NT-proBNP. A souligner que des anomalies de la repolarisation sont présentes une fois sur 2, souvent à type de sus-décalage du segment ST (90% des cas) et des troubles de la conduction AV sont retrouvés chez 56% des patients.

Mais 10% des patients ont un ECG normal. L'échocardiographie transthoracique est moyennement contributive. Une IRM cardiaque (signal T1, T2, rehaussement tardif) et des biopsies endomyocardiques permettent un diagnostic de certitude.

L'ESC a publié en 2022 un «*Consensus Statement*» (Bonaca Mp, et al. 2019) sur les critères de diagnostic, permettant de distinguer les formes

Médaille d'or de la BSC: and the winner is?

La médaille d'or 2022 de la BSC a été attribuée au Pr Luc Pierard (ULG) pour une quarantaine d'années dévouées à la cardiologie avec des travaux sur l'échocardiographie de stress, les valvulopathies, l'imagerie cardiovasculaire etc. à l'origine de près de 450 articles et 50 chapitres de livres.

Le Pr Pierard est également éditeur en chef de *Acta Cardiologica* et éditeur senior associé de l'*European Heart Journal Cardiovascular Imaging*.

Fibrillation atriale: une nouvelle technique d'ablation arrive...

La nouvelle technique s'appelle électroporation. Elle devrait être plus sûre, plus efficace et plus rapide que la technique actuelle. Un essai clinique nommé BEAT-AF est lancé dans la fibrillation atriale paroxystique/permanente, associant 9 centres européens et la société américaine Farapulse à l'origine de son développement. Un financement européen a été obtenu à concurrence de 6 millions d'euros dans le cadre du programme Horizon 2020.

Pourquoi changer de technique? Parce que la technique actuelle par radiofréquence ou cryothérapie est décrite comme difficile, longue et à risque de récidive chez près de 30% des patients. En comparaison, l'ablation par électroporation se réalise en moins de 2 heures avec probablement moins de récidive.

Quel est le principe? La technique génère des micro-chocs électriques de haut voltage, en quelques secondes, pour ouvrir des pores à l'échelle nanométrique dans les membranes des cellules cardiaques ciblées, ce qui entraîne leur destruction. Ce ciblage limite les dégâts aux tissus collatéraux non cardiaques et donc les complications. Dispose-t-on d'études cliniques? Plusieurs ont déjà été menées dont IMPULSE et PEFCAT avec des résultats prometteurs. D'autres vont suivre chez des patients avec une fibrillation atriale paroxystique ou persistante. Des résultats sont attendus pour 2024 mais des patients bénéficient déjà de ce nouveau traitement. L'objectif final est de rendre l'ablation plus accessible….

de myocardites certaines des formes probables ou possibles.

Des recommandations pour le traitement

Des recommandations mentionnent la méthylprednisolone (1 gr/j IV pour 3 jours), avec en cas d'évolution favorable, un relais par prednisolone orale 2 mg/kg/j et en cas d'évolution défavorable, le passage à une dose de prednisolone orale 2 mg/kg/j et un immunomodulateur.

Dans ses recommandations[2] de 2021, l'ASCO soutient cette approche en cas de cortico-résistance avec notamment l'abatacept qui pourrait s'assimiler à un antidote mais il faut souligner que la recommandation repose uniquement sur des publications de cas cliniques.

Le taux de mortalité passe de 44% sans corticostéroïdes à 23% chez des patients traités répondeurs.

En cas de cortico-résistance, le taux de mortalité atteint 43% en ajoutant un immunomodulateur. ■

Références:
1.Franssen C. BSC 2022
2.Schneider BJ, et al. JCO 2021

«La myocardite auto-immune est une complication cardiologique reconnue de l'immunothérapie.»

Fibrillation atriale

Que faire chez le patient à haut risque (âgé): ablation ou traitement médicamenteux?

Dans la fibrillation atriale, quelle option peut-on proposer entre ablation par cathéter ou traitement médicamenteux chez le patient à haut risque, le plus souvent âgé? Que disent les essais cliniques et les recommandations? Le point avec le Dr Sebastien Knecht[1] (AZ St Jan, Brugge) dans le cadre de la session du BeHRA (Belgian Heart Rhythm Association).

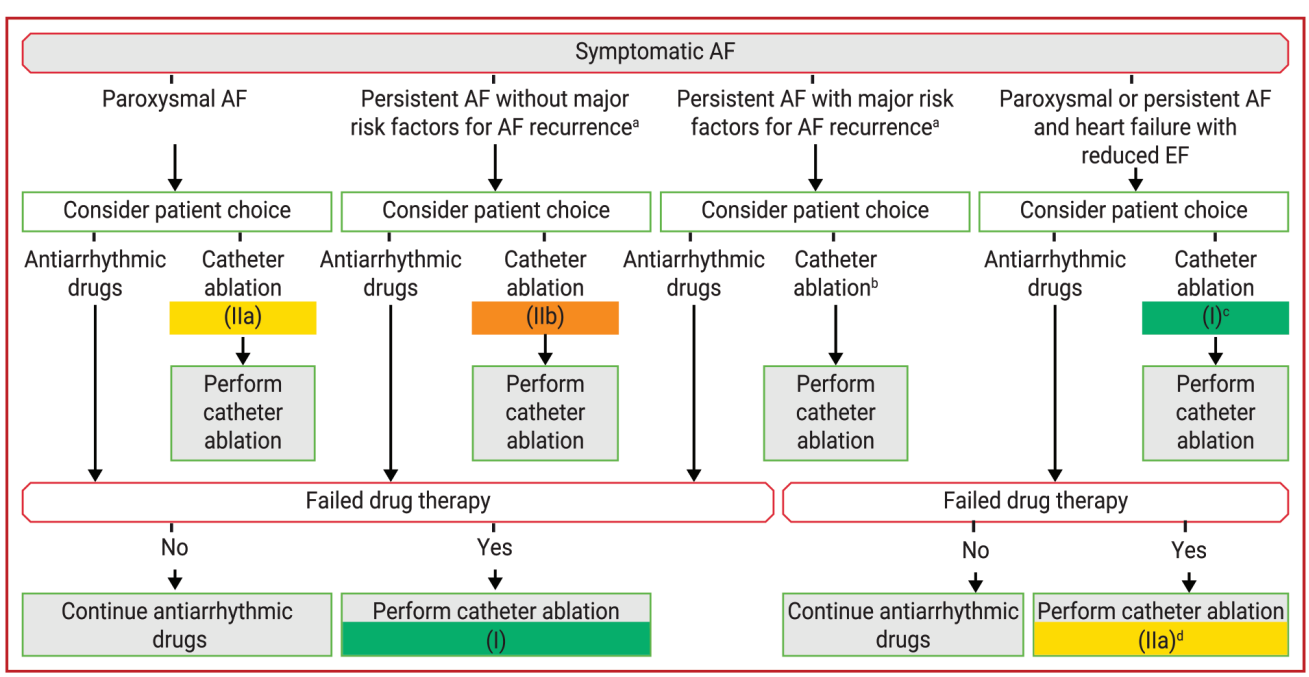
Ablation ou médicaments anti-arythmiques?

Dans l'essai CABANA, 2.204 patients symptomatiques (43% de FA paroxystiques, 57% de FA persistantes), âgés de 65 ans et plus, avec au moins un facteur de risque d'AVC, ont été randomisés entre ablation (n = 1108) ou traitement médical (n = 1096). Avec un suivi de 5 ans, le critère primaire (décès, AVC, saignements graves et arrêts cardiaques) est comparable dans les 2 groupes (8% pour l'ablation vs 9,3%, p = 0,3) en analyse en ITT. En revanche, la différence est significative en termes de mortalité ou d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires (critère secondaire), avec un HR de 0,83 (p = 0,001). Mais il faut tenir compte d'un taux très élevé de cross-over (27,5% des patients du bras traitement médical finalement ablatés) qui justifie une analyse per protocol. Les résultats montrent alors une réduction de 33% du critère primaire (p = 0,006), de 40% pour la mortalité totale (p = 0,005) et de 17% (p = 0,002) pour les décès et hospitalisations cardiovasculaires. Ce bénéfice plus important de l'ablation par cathéter a amené une modification des recommandations. L'ablation par cathéter a aussi été comparée à l'ablation chirurgicale thoracoscopique dans l'étude CASA-AF. A 12 mois, les 2 groupes ne diffèrent pas en termes de récidive de FA (26% versus 28%, p non significatif). Une amélioration de la FA > 75% s'observe plus fréquemment dans le groupe traité par ablation par cathéter (77% versus 67%, p = 0,03). La qualité de vie est également significativement meilleure.

L'ablation est privilégiée

Les recommandations plaident pour l'ablation par cathéter dans la plupart des situations de FA Symptomatique, paroxystique/persistante. Un changement concerne la FA et l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection réduite (< 40%). L'étude ATTAC (203 patients) a montré la supériorité de l'ablation sur l'amiodarone avec une réduction de la mortalité (8% vs 18%, NNT = 10) et une réduction du taux d'hospitalisations (NNT = 3,8). Sur base de ces résultats et aussi ceux de CASTLE-AF, l'ablation est privilégiée (I) en cas de FA persistante/paroxystique chez des patients avec une IC à FE réduite. Chez le sujet âgé, le taux de récidive est comparable entre ablation et traitement médicamenteux (68% versus 76%) dans l'étude CABANA mais pas dans le sous-groupe de patients avec une FA paroxystique. Le taux de complications majeures est aussi plus élevé chez les sujets âgés. Les recommandations plaident pour l'ablation chez des patients sélectionnés mais en attirant l'attention sur le risque de complications. ■

Référence: 1.Knecht S, et al. BSC 2022



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés - Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, 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 : 5,6 mm). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète de type 2 : Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardio-vasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du produit. Insuffisance cardiaque : Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Diabète de type 2 : La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Insuffisance cardiaque : La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. Toutes les indications : Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, cependant, il ne doit pas prendre une double dose le même jour. *Populations particulières : Insuffisants rénaux :* Chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. En cas d'utilisation pour la réduction du risque cardiovasculaire, la dose de 10 mg d'empagliflozine, en association au traitement standard, devra être utilisée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m2 (voir tableau 1). Sachant que l'efficacité de l'empagliflozine sur la réduction glycémique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, voire probablement absente en cas d'insuffisance rénale sévère, l'association à d'autres traitements anti-hyperglycémiants devrait être envisagée en cas d'optimisation du contrôle glycémique. Les recommandations pour l'ajustement des doses en fonction du DFGe ou de la ClCr sont wxdetaillées dans le Tableau 1. **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. - **DFGe [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] :** 45 à < 60 **Dose journalière totale :** Commencer par 10 mg d'empagliflozine.[b] Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous Jardiance. - **DFGe [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] :** 30 à < 45[b] **Dose journalière totale :** Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous Jardiance. - **DFGe [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] :** < 30 **Dose journalière totale :** L'empagliflozine n'est pas recommandée. • **Indication :** Insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète de type 2) **DFGe [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] :** ≥ 20 **Dose journalière totale :** La dose journalière recommandée est de 10 mg d'empagliflozine. - **DFGe [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min] :** < 20 **Dose journalière totale :** L'empagliflozine n'est pas recommandée. • [a] Voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2. du SPC - [b] Patients présentant un diabète de type 2 et une pathologie cardiovasculaire avérée. • Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec ou sans diabète de type 2, l'empagliflozine 10 mg peut être instaurée ou poursuivie jusqu'à un 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 terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse. Les données sont insuffisantes pour soutenir une utilisation chez ces patients. *Insuffisants hépatiques :* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. *Patients âgés :* Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique « Effets indésirables »). *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : *Diabète de type 2 :* Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). *Insuffisance cardiaque :* Les études EMPEROR ont inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite (N = 3 726) ou préservée (N = 5 985) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved combinées était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 11,4 %, placebo : 9,7 %). Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 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 issus des données après commercialisation : Classe de système d'organe :** *Infections et infestations :* **Fréquent :** Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales[1] Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis)[2] **Rare :** Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)[3] • **Classe de système d'organe :** *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* **Très fréquent :** Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) [2] **Fréquent :** Soif **Peu fréquent :** Acidocétose diabétique[4] • **Classe de système d'organe :** *Affections gastro-intestinales :* **Fréquent :** Constipation • **Classe de système d'organe :** *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* **Fréquent :** Prurit (généralisé) - Rash **Peu fréquent :** Urticaire - Angio-œdème • **Classe de système d'organe :** *Affections vasculaires :* **Très fréquent :** Hypovolémie[5] • **Classe de système d'organe :** *Affections du rein et des voies urinaires :* **Fréquent :** Augmentation des mictions[6] **Peu fréquent :** Dysurie **Très rare :** Néphrite tubulo-interstitielle • **Classe de système d'organe :** *Investigations :* **Fréquent :** Augmentation des lipides sériques[7] **Peu fréquent :** Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire[8] - Augmentation de l'hématocrite[9] • [1] Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires - [2] Voir rubrique 4.4 du RCP. Description de certains effets indésirables : *Hypoglycémie :* La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 6,5 %, placebo : 6,7 %). *Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance) :* Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg: 0,5 %, empagliflozine 25 mg: 0,5 %, placebo: 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude: empagliflozine 10 mg: 1,6 %, empagliflozine 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés à une fréquence similaire chez les patients diabétiques traités par empagliflozine et par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 2,2 %, placebo : 1,9 %). *Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales :* Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg: 2,3 %, placebo: 0,8 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg: 1,7 %, placebo: 0,7 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo. *Augmentation des mictions :* Une augmentation des mictions (comprenant les termes préférentiels de polakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg: 0,9 %, placebo: 0,5 %). *Infection des voies urinaires :* La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (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 (comprenant les termes préférentiels de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg: 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). *Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire :* La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine: empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0, 5% ; baisse du débit de filtration glomérulaire: empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu 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 ; de 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et de 9,2 % et 9,9 % contre 10,5 % pour les triglycérides. *Augmentation de l'hématocrite :* Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG Outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be /e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg :** - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg - e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tél.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 - ou : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. e-mail : crpv@chru-nancy.fr - Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés). **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 03/2022.

	Prix public§
30 x 10 mg / 30 x 25 mg	48,50 €
100 x 10 mg / 100 x 25 mg	143,36 €

Taux de remboursement = 100%

§ www.cns.public.lu

Dans la prise en charge du diabète de type 2

COMMENCEZ
pour des bénéfices rapides[1]

POURSUIVEZ
pour une diminution du risque CV à long terme[1]

Jardiance®
(empagliflozine)

DÉSORMAIS REMBOURSÉ[2]
pour une utilisation jusqu'à un DFGe de
30 mL/min/1,73 m²#

-38%
RRR MORTALITÉ CV
(p<0,001)[1,3,4,‡]

-35%
RRR HOSPITALISATIONS POUR IC
(p=0,002)[1,3,4,‡]

-39%
RRR ÉVÈNEMENTS RÉNAUX
(p<0,001)[1,4,4,‡]

Choisissez Jardiance® pour votre prochain patient non contrôlé sous metformine

Seul Jardiance® 10mg est indiqué pour les patients ayant un DFGe < 60 ml/min/1,73m². Pour des recommandations sur l'ajustement des doses en fonction du DFGe ou le statut CV, voir le tableau 1 du RCP.
* Patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie
‡ Critère secondaire/exploratoire de l'étude

Votre partenaire dans le domaine des maladies chroniques

Boehringer Ingelheim

Jardiance® (empagliflozine)

Trajenta®

Pradaxa® dabigatran étexilate

SPIOLTO® RESPIMAT® TIOTROPIUM & OLODATEROL

CV : Cardiovasculaire • **DFGe :** Débit de filtration glomérulaire estimé • **IC :** Insuffisance cardiaque. • **RRR :** Réduction du Risque Relatif

1. RCP Jardiance®, dernière version disponible **2.** www.cns.public.lu **3.** Zinman B, et al.; N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128 **4.** Wanner C, et al.; N Engl J Med 2016 Jul 28;375(4):323-34

PC-BE-103053 - 06/2022

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

Un nouveau traitement vise à ralentir la progression de la maladie de Parkinson: le Luxembourg lance l'étude PADOVA

Le Luxembourg Institute of Health (LIH) et le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) annoncent le lancement de l'étude PADOVA, un essai clinique conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité du prasinezumab intraveineux chez des participants atteints de la maladie de Parkinson (MP) à un stade précoce. L'essai explorera un nouveau traitement ciblant la protéine que l'on pense être responsable de la détérioration des cellules nerveuses associée à la maladie.

Qu'est-ce que la maladie de Parkinson?

La maladie de Parkinson est un trouble chronique progressif du mouvement qui entraîne un handicap dû à l'augmentation des symptômes moteurs et non moteurs au fil du temps. Elle est causée par le vieillissement prématuré et la dégénérescence des cellules du cerveau spécialisées dans la production de dopamine, nécessaire au contrôle du mouvement. Comme de plus en plus de cellules productrices de dopamine meurent au fil du temps, les symptômes de la maladie de Parkinson comme le ralentissement de la marche et les tremblements, s'aggravent.

Pourquoi l'étude PADOVA?

Le plus grand défi pour les chercheurs travaillant sur la maladie de Parkinson est de développer des approches thérapeutiques qui ralentissent la progression implacable du processus neurodégénératif. Les thérapies actuellement disponibles atténuent efficacement les symptômes moteurs en compensant essentiellement le manque de dopamine, mais elles perdent de leur efficacité à mesure que la maladie progresse. Les thérapies qui ciblent la cause sous-jacente de la maladie pourraient toutefois permettre de ralentir la progression clinique de la maladie, voire d'inverser les symptômes. De nombreuses thérapies dites neuroprotectrices ont été étudiées, mais toutes les tentatives de développer des traitements efficaces de modification de la maladie ont malheureusement échoué à ce jour.

> «Le plus grand défi pour les chercheurs travaillant sur la maladie de Parkinson est de développer des approches thérapeutiques qui ralentissent la progression implacable du processus neurodégénératif.»

Comment PADOVA va-t-elle s'attaquer à cette maladie?

Les recherches menées au cours des 20 dernières années ont montré que l'alpha-synucléine, une protéine naturelle et très répandue dans le cerveau, pourrait jouer un rôle dans le processus neurodégénératif de la MP et, par conséquent, affecter la libération de

dopamine, entrainant finalement une perte du contrôle des mouvements. Pendant le développement de la maladie de Parkinson l'alpha-synucléine est produit en excès, ne se plie pas correctement et s'agglomère. Ces amas sont observés dans les zones du cerveau, où les cellules nerveuses vieillissent prématurément. Les amas sont également capables de se déplacer vers les cellules voisines, contribuant potentiellement à la propagation du processus de la neurodégénératif dans différentes régions du cerveau.

Dans ce contexte, le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) se sont associés à Roche Pharmaceuticals pour lancer l'étude PADOVA au Luxembourg.

L'étude PADOVA est un essai clinique international qui évaluera si le prasinezumab (une molécule développée par Roche en collaboration avec Prothena) est capable d'éliminer un excès d'alpha-synucléine et donc de ralentir la progression de la MP. Le composé expérimental est un anticorps monoclonal humanisé qui a été conçu pour cibler l'alpha-synucléine mal repliée et agglomérée. L'espoir est que cette thérapie puisse contribuer à améliorer la santé des neurones et à ralentir la progression des symptômes de la MP.

Pouvez-vous nous en dire plus sur l'étude?

L'étude PADOVA, parrainée par Roche est menée simultanément au Royaume-Uni, en Espagne, en Italie, en Pologne, aux États-Unis, au Canada, en Autriche et en France. L'étude PADOVA recrutera un total de 575 patients dans les 9 pays participants du monde entier, y compris le Luxembourg.

Pendant environ deux ans, les participants éligibles recevront le prasinezumab ou un placebo par voie intraveineuse une fois par mois, en plus de leur traitement habituel contre la MP.

L'objectif de cette étude est de comparer les effets, favorables ou défavorables, du prasinezumab versus placebo sur la progression de la maladie chez des patients présentant une maladie de Parkinson de stade précoce qui prennent un médicament standard pour le traitement des symptômes de leur maladie.

L'étude sera menée au CHL avec le soutien de l'équipe de médecine translationnelle transversale (TTM) du LIH et s'appuie sur l'expertise en recherche clinique du Centre d'investigation clinique et épidémiologique (CIEC) du LIH.

Qui peut participer à l'essai clinique?

Les personnes âgées entre 50 à 85 ans, dont le diagnostic de la maladie de Parkinson a été confirmé depuis 6 mois à 3 ans et qui reçoivent un médicament stable depuis au moins 6 mois (préparations levodopa ou inhibiteurs

UriDyn®

Restez maître de votre vessie!

Pour un confort urinaire total*

PLUS D'INFO? SCANNEZ-MOI

Disponible en pharmacie

Metagenics

MAO-B) contre la maladie de Parkinson pour traiter leurs symptômes peuvent participer.

Que se passera-t-il si je participe?

L'étude durera au moins 2 ans et comprendra un processus de sélection, une période de traitement et une période de suivi. Pendant la période de traitement, le participant recevra soit le médicament expérimental, soit un placebo (un médicament similaire ne contenant aucun principe actif) en plus de son traitement habituel contre la maladie de Parkinson.

Les deux médicaments de l'étude (le médicament expérimental et le placebo) seront administrés en perfusion intraveineuse (IV) toutes les 4 semaines à l'hôpital de jour du CHL. L'équipe chargée de l'étude pourra ainsi surveiller de près l'état de santé général du patient et voir comment il réagit au médicament étudié qui lui a été attribué. Une fois le traitement terminé, il sera demandé aux participants de revenir pour deux visites de suivi.

Pour plus d'informations sur l'étude clinique PADOVA (BN42358), merci de consulter le lien internet *Clinicaltrials.gov en indiquant le Numéro suivant NCT04777331*.

Quels sont vos espoirs pour cette recherche?

«En 1998, nous avons identifié la deuxième mutation mondiale du gène de l'alpha-synucléine comme cause de la maladie de Parkinson et, pour moi, c'est une réussite extraordinaire de la communauté internationale des chercheurs que, seulement deux décennies après la première identification de l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson, un traitement spécifique ciblant cette protéine avec le pasinezumab puisse entrer dans les essais cliniques de phase II. Cela n'apporterait pas seulement aux patients atteints de la maladie de Parkinson une autre option de traitement - cela pourrait changer leur vie», a conclu le professeur Rejko Krüger, l'investigateur principal du site CHL au Luxembourg et Directeur de la Médecine Translationnelle Transversale (TTM) de *Luxembourg Institute of Health* (LIH).

Dites-nous plus sur le médicament de l'étude «le prasinezumab»?

Le prasinezumab est un anticorps monoclonal humanisé. Les anticorps sont des protéines qui sont fabriquées par le corps lorsque le système immunitaire est activé. Les anticorps monoclonaux sont des anticorps qui ont été élaborés pour reconnaître un type spécifique de protéine et s'y lier.

Le prasinezumab se lie à une protéine appelée α-synucléine, qui est normalement présente dans le cerveau humain.

Chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, l'α-synucléine forme des amas à l'intérieur des cellules cérébrales, qui deviennent malades.

Les symptômes de la maladie sont liés à la quantité d'amas anormaux d'α-synucléine et à leur localisation à l'intérieur du cerveau. Le prasinezumab peut éliminer les formes nocives d'α-synucléine afin d'éviter les lésions des cellules cérébrales et de ralentir potentiellement l'évolution de la maladie de Parkinson.

Le potentiel de recherche du Luxembourg est souvent sous-estimé en raison de la taille du pays. Quelle est votre opinion?

Beaucoup d'efforts au niveau de la recherche biomédicale au Luxembourg visent actuellement le retour au patient et le bénéfice que les patients peuvent en tirer directement. Ici le *National Centre for Excellence in Research – Parkinson Disease* (NCER-PD) constitue un vrai avantage.

Effectivement ce programme a permis de mettre en place une cohorte de patients au niveau national, en y incluant la grande région.

Nous pouvons donc aujourd'hui donner un retour aux participants en leur proposant de participer à cette première étude proposant un traitement curatif. ■

Contact scientifique:
Prof Rejko Krüger Director,
Transversal Translational Medicine Luxembourg Institute of Health Coordinator, National Center for Excellence in Research on Parkinson's disease (NCER-PD), *Parkinson Research Clinic*, Centre Hospitalier de Luxembourg Tel: +352 44 11 8359

Contact pour le recrutement des participants et pour toutes questions sur l'étude PADOVA:
Docteur Deborah McIntyre, *Physician-Scientist Specialist in Neurology, Transversal Translational Medicine Luxembourg Institute of Health*,
Tel: +352 4411-4848
E-mail Deborah.McIntyre@lih.lu

> «Les recherches menées au cours des 20 dernières années ont montré que l'alpha-synucléine, une protéine naturelle et très répandue dans le cerveau, pourrait jouer un rôle dans le processus neurodégénératif de la MP.»

Repatha® (evolocumab)

Pour les patients à haut risque CV,

Bousculez le *STATU QUO*

AVEC REPATHA®

- Réduire le LDL-C
- Réduire le risque CV[1]

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable (injection) en stylo prérempli (SureClick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** : **4.1 Indications thérapeutiques** : Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozygote : Repatha est indiqué chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** : Avant de débuter le traitement par evolocumab, les causes secondaires d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. Posologie : *Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) : Adultes et patients pédiatriques (à partir de 10 ans)* : La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. *Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans :* La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse. *Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte* : La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. Populations spéciales : *Patients âgés (≥ 65 ans) :* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. *Patients insuffisants rénaux :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la rubrique 5.2). *Patients insuffisants hépatiques :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ou chez les patients pédiatriques présentant d'autres types d'hyperlipidémie. Mode d'administration : Voie sous-cutanée. L'evolocumab doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. L'evolocumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. *Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli* : La dose de 140 mg doit être administrée en utilisant un seul stylo prérempli. La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant trois stylos prérempli dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration d'evolocumab peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. À usage unique exclusivement. **4.3 Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés aux doses recommandées sont une rhinopharyngite (7,4 %), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6 %), des dorsalgies (4,4 %), des arthralgies (3,9 %), la grippe (3,2 %), et des réactions au site d'injection (2,2 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés et via les déclarations spontanées sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Tableau 1. Effets indésirables : *Infections et infestations :* Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. *Affections du système immunitaire :* Fréquent : Hypersensibilité, éruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire. *Affection du système nerveux :* Fréquent : Céphalée. *Affections gastro-intestinales :* Fréquent : Nausées. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Rare : Œdème de Quincke. *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Fréquent : Dorsalgie, arthralgie, myalgie. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Fréquent : Réactions au site d'injection[1] ; Peu fréquent : Syndrome de type grippal. [1]Voir la rubrique Description de certains effets indésirables. Description de certains effets indésirables : *Réactions au site d'injection* : Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Repatha ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote. Une étude clinique destinée évaluant les effets de Repatha a été réalisée chez 158 patients pédiatriques âgés de ≥ 10 à < 18 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et les données de sécurité pour cette population pédiatrique ont été cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Vingt-six patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités par Repatha dans les études cliniques réalisées chez les patients âgés de ≥ 10 à < 18 ans. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients pédiatriques et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Sujets âgés : Parmi les 18 546 patients traités par evolocumab au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. Immunogénicité : Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose d'evolocumab ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de l'evolocumab. Le développement d'anticorps anti-evolocumab n'a pas été détecté dans les essais cliniques de patients pédiatriques traités par Repatha. 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 ; 1210 BRUXELLES ; Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; E-mail adr@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. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem, tél 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1016/002-005. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** novembre 2021.

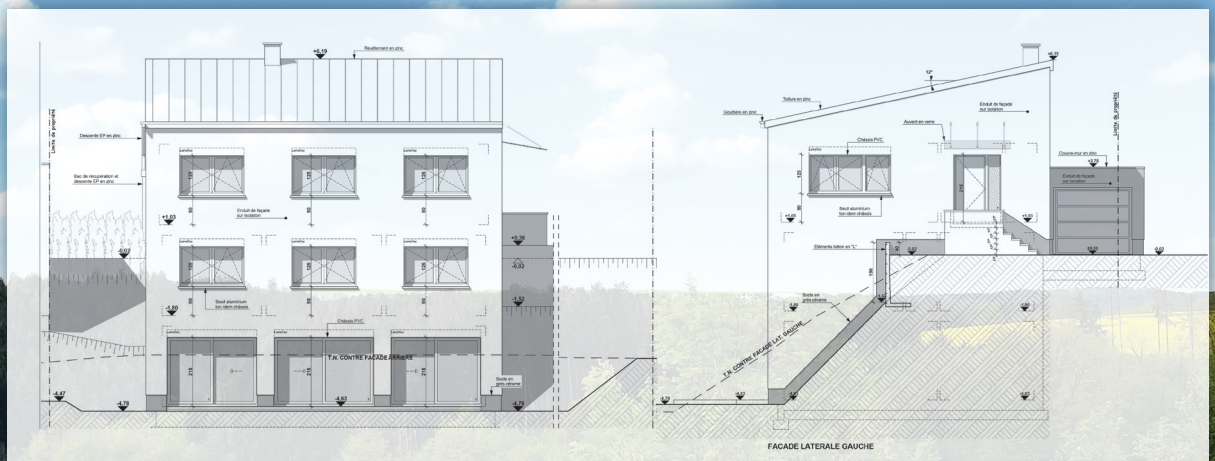
CV: cardiovasculaire; 1. Repatha® Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

E.R. s.a. Amgen Telecomlaan 5-7 1831 Diegem - LU-REP-0322-00001 V1.0 – date de creation 3 mars 2022

AMGEN®

Terrain à bâtir à Wolwelange

- Avec plans et autorisation de construire
- Projet libre de tout contrat constructeur
- Quartier calme, au fond d'une voie sans issue
- Terrain de 5 ares 32 permettant la construction d'une confortable maison familiale de 300 m² construits
- Jardin excellemment orienté avec vue sur une très belle vallée
- Accès rapide aux grands axes routiers



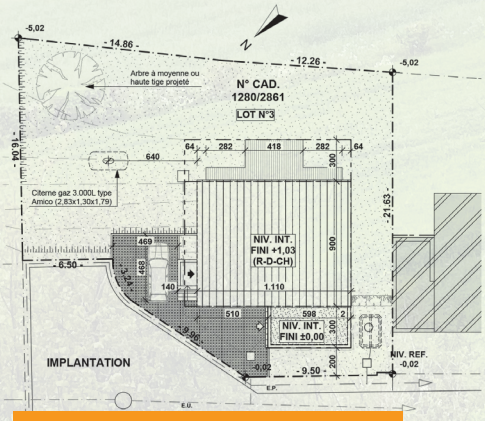
FACADE LATERALE GAUCHE

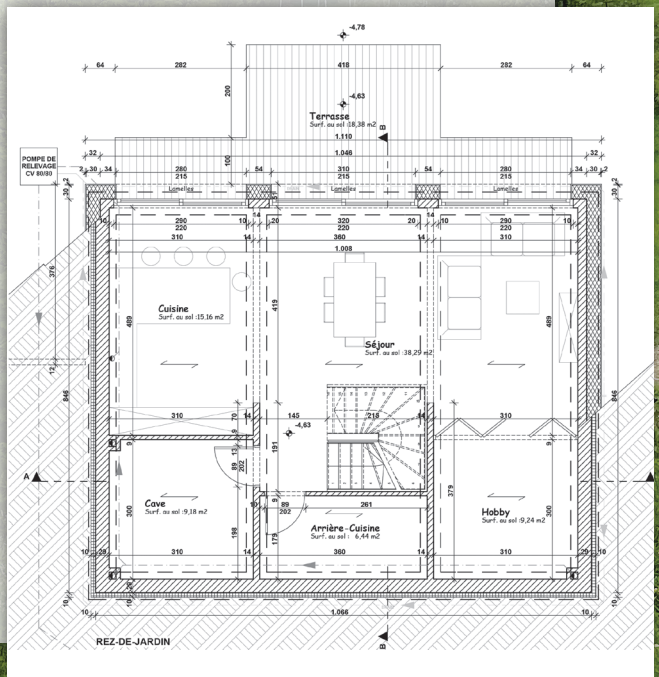
A voir sans tarder !

Adresse exacte: 10, Um Hierchem L-8833

Prix demandé: 389 000€

- avec plans validés pour une maison de 4 chambres et 3 salles de bain





REZ-DE-JARDIN

Contact: immo@dsb.lu

Plans réalisés par Thierry Noben Architecte - 12, Aischdall L-8480 Eischen

Une rubrique originale de Semper Luxembourg
en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments
Sous la Direction du Dr Anna Chioti

Impact du COVID-19 sur la réglementation européenne des médicaments:

gros plan sur le mandat étendu de l'Agence européenne de médicaments (EMA)

Face à la pandémie de COVID-19, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a mis en place des groupes de travail dédiés pour faire face aux défis scientifiques, réglementaires et opérationnels et a lancé son plan de continuité de ses activités. L'objectif de ces mesures a été de préserver les activités essentielles de l'Agence liées à l'évaluation et à la surveillance des médicaments pendant la pandémie et de sécuriser toutes les ressources pour les activités liées au COVID-19.

L'EMA a notamment renforcé les travaux du réseau européen de réglementation des médicaments auquel sont activement liés plusieurs collaborateurs de la DPM ainsi que des experts nationaux.

Ce réseau européen de réglementation des médicaments (EMRN) est composé de l'Agence européenne des médicaments (EMA), des autorités de réglementation des médicaments des États membres de l'UE et de la Commission européenne (CE). L'EMRN a mobilisé beaucoup de ressources pour faire face à la pandémie, une crise complexe qui a placé les régulateurs des médicaments sur le devant de la scène.

L'EMRN est la pierre angulaire de l'approbation et de la surveillance des médicaments dans l'UE. La procédure d'autorisation centralisée à l'échelle de l'Union européenne (UE), gérée par l'EMA, s'appuie sur les experts des états membres, qui forment les comités scientifiques de l'EMA, pour émettre un avis scientifique sur le rapport bénéfice/risque des médicaments. Celui-ci est ensuite examiné par la CE, qui rendra ensuite une décision formelle sur l'octroi ou non d'une autorisation de mise sur le marché qui sera alors valable dans toute l'UE.

> «L'EMRN est la pierre angulaire de l'approbation et de la surveillance des médicaments dans l'UE.»

Travailler conjointement en tant que réseau d'experts dans tous les États membres fournit une évaluation scientifique unifiée et, en cas de succès, une autorisation de mise sur le

marché unique pour les produits pharmaceutiques valable pour l'ensemble de l'UE.

Atelier multipartite sur le mandat élargi de l'EMA

A l'occasion de l'entrée en vigueur du Règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux, l'EMA a organisé un atelier pour en informer les parties prenantes, mais aussi pour permettre au public et aux parties prenantes d'informer l'EMA de leurs besoins, de leurs attentes et de discuter des possibilités d'engagement ultérieur.

Cet atelier a couvert les sujets suivants:

- Comment surveiller et atténuer les pénuries de médicaments et de dispositifs: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-session-1-monitoring-mitigating-shortages-medicines-devices-j-ferreira-ema_en.pdf
- Comment faire face aux urgences de santé publique par le biais du groupe de travail d'urgence (ETF): https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-session-2-addressing-public-health-emergencies-through-etf-mmura-ema_en.pdf
- La coordination de panels d'experts sur les dispositifs médicaux à haut risque et de diagnostic in vitro: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-session-3-coordinating-expert-panels-high-risk-medical-devices-vitro-diagnostics-s-da_en.pdf

«La crise provoquée par le COVID-19 verra les régulateurs européens des médicaments émerger plus forts et mieux préparés pour les défis à venir.»

Suivi et atténuation des pénuries de médicaments et de dispositif médicaux

Dans ce nouveau rôle, l'EMA assure les missions suivantes:

- Surveille les événements, y compris les pénuries de médicaments, qui pourraient conduire à une situation de crise (urgences de santé publique ou événements majeurs).
- Établit des processus/outils pour le signalement des pénuries et coordonne les réponses des états membres de l'UE aux pénuries de médicaments essentiels (pendant une crise)
- Établit le «Groupe de pilotage sur les pénuries de médicaments» (MSSG) – formalise le groupe anciennement connu sous le nom de «Groupe directeur exécutif de l'UE sur les pénuries causées par un événement majeur», ce Groupe de pilotage étant soutenu par le Groupe de travail des points de contact uniques dans les États membres (réseau EU SPOC actuel) et un réseau de points de contact des sociétés pharmaceutiques (système i-SPOC actuel)

L'article 13 du règlement prévoit le développement d'une plateforme informatique pour faciliter la collecte d'informations sur les pénuries, l'offre et la demande de médicaments, y compris des informations sur le statut commercial et les arrêts de commercialisation, à la fois des SPOC de l'industrie et des États membres.

Le périmètre de cette plateforme européenne centralisée couvrira la surveillance, la prévention et la gestion des pénuries de médicaments (repris sur les listes critiques de médicaments) pendant une urgence de santé publique ou un événement majeur, ainsi que les pénuries réelles et potentielles de médicaments (dans un État membre donné), qui peuvent mener à un événement majeur ou à une urgence de santé publique.

A cet effet, le 7 juin 2022, le groupe de pilotage sur les pénuries de médicaments (MSSG) de l'EMA a adopté la liste des médicaments essentiels pour l'urgence de santé publique COVID-19 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-critical-medicines-covid-19-public-health-emergency-phe-under-regulation-eu-2022/123_en.pdf).

Compte tenu du stade actuel de la pandémie, la liste publiée contient tous les vaccins et traitements approuvés dans l'Union européenne (UE) pour prévenir ou traiter le COVID-19 et leur offre et leur demande seront étroitement surveillées afin d'identifier et de gérer les pénuries potentielles ou réelles.

lle sera mise à jour pour refléter l'évolution de la situation pandémique pouvant entraîner un risque accru de pénurie de certains médicaments ou suite à l'autorisation de nouveaux médicaments. La liste ne remplace pas les directives nationales sur la vaccination et la prise en charge clinique de la COVID-19.

Faire face aux urgences de santé publique via l'ETF (Emergency Taskforce)
Jusqu'en mars 2022, les activités liées au règlement (UE) 2022/123 de crise (interaction avec les fabricants et évaluation des données) étaient dirigées par un groupe d'experts dédié *EMA Pandemic Task Force* (ETF). Ce groupe est en activité depuis 2009 (H1N1v, Ebola, Zika) dans le cadre du plan de lutte contre les menaces sanitaires de l'EMA (décision 1082/2013/UE sur les menaces sanitaires transfrontalières).

Le nouveau règlement a élargi ce mandat pour faire face aux spécificités du COVID-19. Désormais, l'ETF doit fonctionner après la déclaration d'urgence de santé publique par l'OMS ou la CE en vertu de la décision 1082/2013/UE et assurer l'alerte préventive («preparedness») pendant les périodes dites non urgentes.

Lors d'une urgence de santé publique, l'ETF exécute les tâches suivantes:

a) en liaison avec les comités scientifiques, les groupes de travail et les groupes consultatifs scientifiques de l'Agence, elle fournit des avis scientifiques et examine les données scientifiques disponibles au sujet des médicaments susceptibles de répondre à l'urgence de santé publique, y compris en demandant des données aux développeurs et en échangeant avec eux dans le cadre de discussions préliminaires;
b) elle fournit des avis sur les principaux aspects des protocoles d'essais cliniques; et elle fournit des avis aux développeurs sur les essais cliniques pour les médicaments visant à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer la maladie à l'origine de l'urgence de santé publique, conformément à l'article 16 du présent règlement, sans préjudice des tâches des États membres en ce qui concerne l'évaluation des demandes d'essai clinique devant être réalisée sur leur territoire conformément au règlement (UE) no 536/2014;
c) elle fournit un soutien scientifique afin de faciliter les essais cliniques pour les médicaments visant à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer la maladie à l'origine de l'urgence de santé publique;

Un rôle renforcé pour l'Agence européenne des médicaments

Dans le cadre de la construction d'une Union européenne de la santé, ainsi qu'en réponse à la pandémie de Covid-19, la Commission européenne a proposé en novembre 2020 de renforcer le rôle de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion des médicaments et des dispositifs médicaux. Le règlement proposé vise à mieux anticiper d'éventuelles pénuries et à garantir le développement en temps voulu de solutions médicales de haute qualité, afin de permettre à l'UE de réagir aux crises sanitaires plus rapidement, plus efficacement et de manière coordonnée.
Le règlement renforçant le rôle de l'EMA dans la préparation aux crises et la gestion des médicaments et des dispositifs médicaux est entré en vigueur le 1er mars 2022. Il place certaines des structures et des processus établis par l'EMA pendant la pandémie de COVID-19 sur une base plus permanente, tandis qu'il confie plusieurs nouvelles tâches à l'Agence.
Le nouveau mandat légal vise à renforcer le rôle de coordination de crise de l'EMA par les mesures suivantes :

- Formaliser le rôle de l'actuel **groupe de pilotage exécutif de l'UE sur les pénuries causées par des événements majeurs**, ainsi que fournir une base juridique pour impliquer l'ECDC afin d'obtenir des données épidémiologiques pour aider à prévoir les besoins en médicaments et demander des données spécifiques aux États membres et aux acteurs de la chaîne d'approvisionnement. Dans ce contexte, le groupe de pilotage est invité à fournir des avis à la Commission européenne, aux États membres et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché sur la manière d'atténuer les pénuries.
- Établir un **groupe directeur exécutif sur les dispositifs médicaux**, ayant la même base juridique que le groupe directeur exécutif sur les médicaments, avec des pouvoirs pour coordonner le suivi des pénuries de dispositifs médicaux critiques, demander des informations aux États membres, aux organismes notifiés et à l'industrie, et fournir des recommandations sur les mesures de prévention ou d'atténuation des pénuries.
- Créer un groupe de travail d'urgence **(*Emergency Taskforce* ou ETF)**, présidé par l'EMA. Ce groupe de travail est chargé de diriger la réponse scientifique à une urgence de santé publique déclarée. Il fournit des avis scientifiques accélérés pour les demandes d'essais cliniques, fournit des conseils sur les essais cliniques, entreprend des examens des médicaments à utiliser dans l'urgence de santé publique et fournit des recommandations sur l'usage compassionnel des médicaments et sur l'utilisation et la distribution de médicaments non autorisés.
- Fournir une base juridique pour la mise en place de la **plate-forme de collecte de données de vie réelle DARWIN (*Data Analysis Real World Interrogation Network*).** Ceci visait notamment de permettre à l'Agence de soutenir davantage les approches innovantes en matière de développement, d'approbation et de surveillance post-autorisation des vaccins, et de fournir une plateforme durable pour accéder aux données de santé de toute l'UE et les analyser.

d) elle contribue aux travaux des comités scientifiques, des groupes de travail et des groupes scientifiques consultatifs de l'Agence;
e) en liaison avec les comités scientifiques, les groupes de travail et les groupes consultatifs scientifiques de l'Agence, elle formule des recommandations scientifiques concernant l'utilisation de tout médicament susceptible de répondre à une urgence de santé publique, conformément à l'article 18;
f) elle coopère, au besoin, avec les autorités compétentes nationales, les organes et organismes de l'Union, l'Organisation mondiale de la santé, les pays tiers et les organisations scientifiques internationales sur les questions scientifiques et techniques ayant trait à l'urgence de santé publique et aux médicaments susceptibles de répondre à l'urgence de santé publique.

Afin de soutenir le travail de l'ETF, l'EMA met à disposition une plateforme pour la génération de preuves fiables et opportunes du monde réel à partir de données de santé électroniques collectées en routine en dehors des études cliniques.

Cette plateforme s'appelle DARWIN EU® pour *Data Analysis and Real World Interrogation Network*. Le lancement de DARWIN EU® a eu lieu en février 2022 et les premières études devraient être réalisées dans le courant de l'année 2022.

Coordination de panels d'experts sur les dispositifs médicaux à haut risque et de diagnostic in vitro

Les groupes d'experts sont l'un des outils du nouveau règlement sur les dispositifs médicaux (ainsi que de celui sur les DM de diagnostic in vitro) pour améliorer leur sécurité et leur performance ainsi que la transparence pour les patients et les professionnels de santé.

Dans le cadre du nouveau mandat élargi, les activités des groupes d'experts relèvent de la coordination de l'EMA et la mise en œuvre se fait selon une approche par étapes. Grâce à sa vaste expérience dans la coordination de groupes d'experts, l'EMA sera en mesure de répondre aux attentes de son nouveau rôle qui viendrait compléter ses missions.

Le nouveau mandat de l'EMA renforce la préparation à une crise majeure de santé publique et fournit une plus grande résilience pour la disponibilité des dispositifs médicaux grâce à son rôle de conseil sur les dispositifs médicaux critiques. La coordination par l'EMA des groupes d'experts conduira à une approche plus intégrée et une approche synergique de la gestion des panels scientifiques pour les dispositifs médicaux qui contribueront à améliorer la protection de la santé publique pour l'ensemble de l'Union.

Union européenne de la santé

Afin de protéger la santé des Européens et faire face collectivement aux crises sanitaires transfrontières, la Commission européenne a décidé de mettre en place une Union européenne de la santé forte, qui doit permettre aux pays de l'UE de se préparer et de réagir ensemble aux crises sanitaires et de collaborer pour améliorer la prévention, le traitement et le suivi de maladies telles que le cancer, ainsi que de disposer de fournitures médicales innovantes à des prix abordables.

L'Union européenne de la santé vise à mieux protéger la santé des citoyens, en dotant l'UE et ses États membres de moyens leur permettant de mieux prévenir et combattre les pandémies futures et d'améliorer la résilience des systèmes de santé européens.

Plusieurs initiatives clés ont été proposées, dont la création d'une nouvelle Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA) afin de mettre au point, de produire et d'acquérir des contre-mesures médicales avant et pendant une crise sanitaire.

Dans sa première proposition relative à une Union européenne de la santé, la Commission a mis l'accent sur les mesures de préparation et de réaction aux crises, telles que:
- renforcer la coordination au niveau de l'UE face aux menaces transfrontières pour la santé;
- réviser les mandats du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies et de l'Agence européenne des médicaments, afin de renforcer la surveillance, les analyses scientifiques et les orientations avant et pendant une crise.

Le renforcement du mandat de l'EMA passe aussi par le renforcement des collaborations avec les autres instances de santé publique européennes sur le modèle du réseau EMRN.

Une collaboration étroite entre l'HERA, l'EMA et l'ECDC sera la pierre angulaire de la préparation et de la gestion des crises en cas de futures menaces sanitaires. En fin de compte, la crise provoquée par le COVID-19 verra les régulateurs européens des médicaments émerger plus forts et mieux préparés pour les défis à venir. ■

«L'Union européenne de la santé vise à mieux protéger la santé des citoyens, en dotant l'UE et ses États membres de moyens leur permettant de mieux prévenir et combattre les pandémies futures et d'améliorer la résilience des systèmes de santé européens.»

SPIOLTO® RESPIMAT® POUR 6 MOIS
PLUS SIMPLE POUR VOS PATIENTS[1], PLUS SAIN POUR NOTRE PLANÈTE[2]

SPIOLTO® RESPIMAT®
TIOTROPIUM & OLODATEROL

SPIOLTO® RESPIMAT®
SOL.INHAL.PRESS.
1*3 CARTOUCHES 30 DOSES +
1*1 INHALATEUR
Numéro National : 0800004

NOUVEAU !*

SPIOLTO® RESPIMAT®
SOL.INHAL.PRESS.
1*3 CARTOUCHES 30 DOSES
Numéro National : 0874073

- MOINS DE DÉCHETS[2]
- MOINS D'EMPREINTE CARBONE[2]
- SANS GAZ PROPULSEUR[2]

Plus d'informations pratiques ici

PC-BE-103058-06/22

Prix public	
SPIOLTO® RESPIMAT® SOL.INHAL.PRESS. 1*1 CARTOUCHE 30 DOSES + 1*1 INHALATEUR	47,23 €
SPIOLTO® RESPIMAT® SOL.INHAL.PRESS. 1*3 CARTOUCHES 30 DOSES + 1*1 INHALATEUR	123,95 €
SPIOLTO® RESPIMAT® SOL.INHAL.PRESS. 1*3 CARTOUCHES 30 DOSES	122,79 €

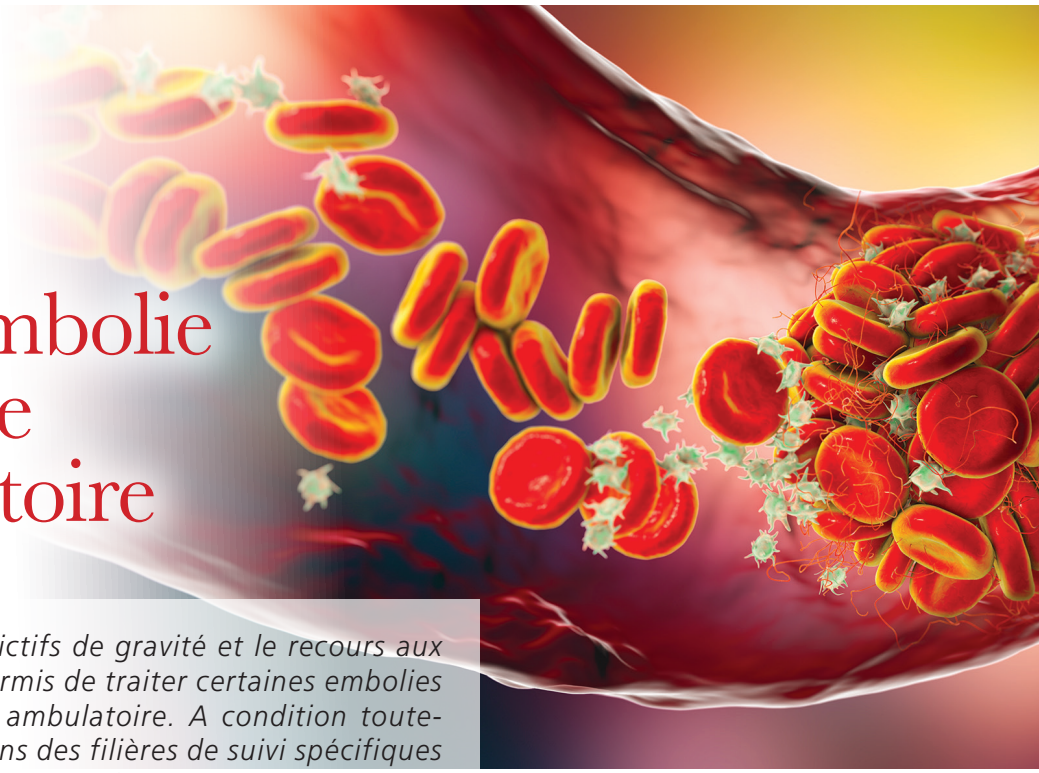
CNS d'Gesondheetskeess – Liste positive des médicaments – 01/06/2022

▼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 4.8 POUR LES MODALITÉS DE DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Spiolto® Respimat® 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/inhalation, solution à inhaler **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La dose délivrée est de 2,5 microgrammes de tiotropium (sous forme de bromure monohydraté) et 2,5 microgrammes d'olodaterol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée. La dose délivrée est la quantité disponible pour le patient après le passage à travers l'embout buccal. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler. Solution à inhaler limpide et incolore. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Spiolto Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat. Une dose médicamenteuse correspond à 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat. *Adultes* La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodatérol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe. Ne pas dépasser la posologie recommandée. *Sujets âgés* Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. *Insuffisance hépatique et insuffisance rénale* Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodatérol qui est métabolisé majoritairement par le foie. *Insuffisance hépatique* En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. *Insuffisance rénale* En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min) voir les rubriques 4.4 et 5.2. du Résumé des Caractéristiques du Produit. Spiolto Respimat contient de l'olodatérol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodatérol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. *Population pédiatrique* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiolto Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans). Mode d'administration Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur. Mode d'emploi : voir le « Résumé des Caractéristique du Produit ». **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Antécédent d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés β2-adrénergiques de l'olodatérol, les substances de Spiolto Respimat. Tableau résumé des effets indésirables Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodatérol 5 microgrammes (5 646 patients), regroupés à partir de 8 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlées contre comparateur actif ou placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines. Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec Spiolto Respimat sont présentés ci-dessous par classe de système organe. Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus. La fréquence est définie selon la classification conventionnelle : *Très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).* **Classe de systèmes d'organes Infections et infestations Effet indésirable** Rhinopharyngite **Fréquence** Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Troubles du métabolisme et de la nutrition Effet indésirable** Déshydratation **Fréquence** Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections du système nerveux Effet indésirable** Sensations de vertige **Fréquence** Peu fréquent **Effet indésirable** Insomnie **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Céphalées **Fréquence** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes Affections oculaires Effet indésirable** Vision trouble **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Glaucome **Fréquence** Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Augmentation de la pression intraoculaire **Fréquence** Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections cardiaques Effet indésirable** Fibrillation auriculaire **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Tachycardie **Fréquence** Peu fréquent **Effet indésirable** Palpitations **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Tachycardie supraventriculaire **Fréquence** Rare **Classe de systèmes d'organes Affections vasculaires Effet indésirable** Hypertension **Fréquence** Rare **Classe de systèmes d'organes Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Effet indésirable** Toux **Fréquence** Peu fréquent **Effet indésirable** Dysphonie **Fréquence** Peu fréquent **Effet indésirable** Laryngite **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Pharyngite **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Epistaxis **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Bronchospasme **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Sinusite **Fréquence** Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections gastro-intestinales Effet indésirable** Sécheresse buccale **Fréquence** Peu fréquent **Effet indésirable** Constipation **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Candidose oropharyngée **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Gingivite **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Nausées **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Occlusion intestinale Iléus paralytique **Fréquence** Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Dysphagie **Fréquence** Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Reflux gastro-œsophagien **Fréquence** Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Glossite **Fréquence** Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Stomatite **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Caries dentaires **Fréquence** Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Affections du système immunitaire Effet indésirable** Hypersensibilité **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Angio-œdème (œdème de Quicke) **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Urticaire **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Prurit **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Réaction anaphylactique **Fréquence** Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Eruption cutanée **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Infection cutanée/ulcération cutanée **Fréquence** Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Sécheresse cutanée **Fréquence** Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections musculo-squelettiques et systémiques Effet indésirable** Arthralgie **Fréquence** Rare **ffet indésirable** Douleurs dorsales[1] **Fréquence** Rare **ffet indésirable** Gonflement articulaire **Fréquence** Rare **Classe de systèmes d'organes Affections du rein et des voies urinaires Effet indésirable** Rétention urinaire **Fréquence** Rare **ffet indésirable** Infection urinaire **Fréquence** Rare **ffet indésirable** Dysurie **Fréquence** Rare [1] Effet indésirable rapporté avec Spiolto Respimat mais pas avec les substances prises séparément. Description d'effets indésirables sélectionnés Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques et ß2-adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodatérol. Profil d'effets indésirables des anticholinergiques Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,3% des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7% et 1% des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodatérol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients sur 4.968 (0,04%) traités par Spiolto Respimat. Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. Profil d'effets indésirables des agonistes ß-adrénergiques Olodatérol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β_2-adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β-adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypotension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. Autres populations particulières L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: *Belgique* **Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance**. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be *Luxembourg* **Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg** Tél.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 - E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu *Ou* **Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy** Tél : (+)33 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33 - E-mail : crpv@chru-nancy.fr **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE475093 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2020.

REF : 1. Comparé au Respimat® jetable. Dhand R et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:509–523 **2.** Ortsäter G, et al. Adv Ther. 2019;36(12):3435-3445. DOI: 10.1007/s12325-019-01114-1

Votre partenaire dans le domaine des maladies chroniques

Boehringer Ingelheim · Jardiance® (empagliflozine) · Trajenta® · Pradaxa® (dabigatran etexilate) · SPIRIVA® RESPIMAT® (tiotropio) · SPIOLTO® RESPIMAT® TIOTROPIUM & OLODATEROL



Traiter l'embolie pulmonaire en ambulatoire

L'utilisation des scores prédictifs de gravité et le recours aux anticoagulants oraux ont permis de traiter certaines embolies pulmonaires peu graves en ambulatoire. A condition toutefois d'inclure les patients dans des filières de suivi spécifiques qui permettent des évaluations régulières.

Dr Isabelle Catala

Coup de tonnerre dans le ciel plan-plan de la prise en charge des embolies pulmonaires en 1998. Wells et coll. proposent pour la première fois de prendre en charge ces pathologies – lorsqu'elles sont considérées comme non graves - en ambulatoire (hospitalisation de moins de 48 h si nécessaire) grâce à la prescription d'héparines de bas poids moléculaire avec relai par AVK. Jusque-là, ces patients étaient traités par héparine non fractionnée à la seringue automatique en hospitalisation de 5 jours en moyenne. Différentes études ont confirmé la pertinence de cette prise en charge et dans les années 2020 les cardiologues se sont tournés vers l'utilisation des anticoagulants oraux directs dans cette indication.

Pourquoi changer la prise en charge?

La maladie thromboembolique veineuse - thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire - représente la troisième pathologie cardio-vasculaire en termes d'incidence en Europe (incidence de 100 à 200 patients pour 100.000 habitants). Si ces deux pathologies sont regroupées sous une même entité, leur prise en charge diffère fondamentalement puisque la très grande majorité des thromboses veineuses profondes sont traitées en ambulatoire, alors que ce n'était longtemps pas le cas pour les embolies pulmonaires. La cause? Une gravité potentielle des embolies pulmonaires qui peuvent – si elles ne sont pas traitées de façon adéquate – induire des complications voire un décès. Pour autant, toutes les embolies pulmonaires n'ont pas la même gravité.

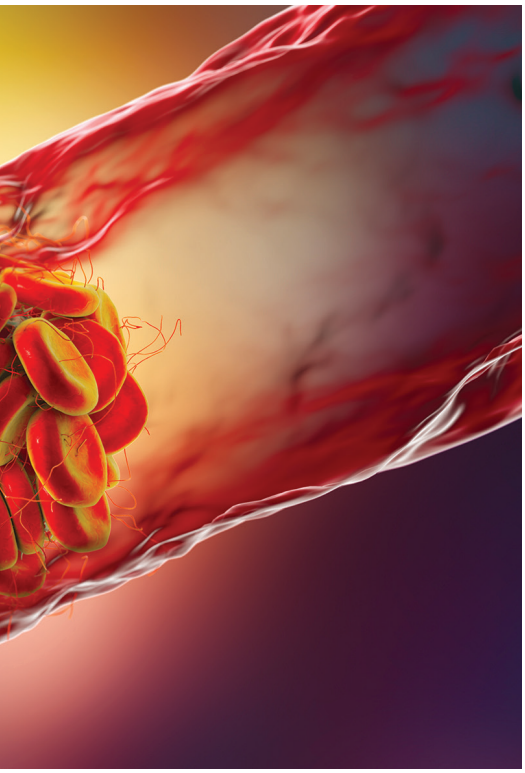
Le nombre de patients admis aux urgences pour embolie pulmonaire est en constante augmentation depuis plusieurs années, notamment à cause du vieillissement de la population et des comorbidités associées, mais surtout du fait de l'utilisation d'outils diagnostiques particulièrement performants tels que l'angioscanner. Dans un contexte de baisse des ressources hospitalière, une question se pose: comment améliorer la prise en charge de ces patients tout en leur garantissant une sécurité thérapeutique optimale?

En se fondant avant tout sur un constat: de nombreuses études observationnelles concluent que la mortalité à 30 jours de plus de la moitié des patients présentant une EP est faible. Ces patients sont considérés comme à faible risque. Reste à définir qui sont ces patients qui peuvent bénéficier d'une prise en charge ambulatoire sûre.

Comment scorer le risque?

La présentation clinique de l'EP est particulièrement variable selon les patients : du patient asymptomatique à l'EP fatale. La gravité de l'EP tient à son retentissement clinique (en parti-

> «Le nombre de patients admis aux urgences pour embolie pulmonaire est en constante augmentation depuis plusieurs années.»



culier hémodynamique) et aux comorbidités du patient.

Les recommandations communes de la Société européenne de pneumologie (ERS) et de la Société européenne de cardiologie (ESC) proposent de séparer les EP dites "à haut risque" (hypotension systémique et/ou signes de choc) des EP dites "non à haut risque" (sans hypotension systémique et/ou signes de choc). L'immense majorité des patients (> 95%) est prise en charge pour des EP dite "non à haut risque". Chez ces patients, la première étape de la stratification pronostique repose sur l'évaluation du risque de décès à 30 jours, grâce à des scores : PESI ou sPESI ou HESTIA.

Le *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI), développé dans les années 1990 avec 11 items, a été simplifié (sPESI) par la suite avec 6 items. Ce score sPESI évalue la mortalité à court terme d'une EP. Il a été validé dans plusieurs études indépendantes et son utilisation est recommandée par la Société européenne de cardiologie. Si un seul des éléments analysés est positif, le traitement ambulatoire ne doit pas être proposé puisque les études ont montré qu'avec un score supérieur ou égal à 1 la mortalité à 30 jours était supérieure 8,9%, alors qu'avec un score négatif, le risque de mortalité s'établit à 1,1%.

Si le score sPESI a pu diffuser de façon large dans la communauté médicale grâce à sa simplicité, il n'intègre pas certains **items médicosociaux** (par exemple, l'isolement, la compréhension générale de la maladie) ou liés aux modalités du traitement anticoagulant (par exemple, l'insuffisance rénale sévère nécessitant le recours à l'héparine non fractionnée, une situation à risque hémorragique). Or ces éléments sont pourtant décisifs dans la prise en charge ambulatoire.
C'est en se fondant sur cette analyse que les **critères HESTIA** ont été proposés. Il s'agit d'une checklist de 11 items pouvant être utilisée au lit du patient et rapidement complétée. Si le patient présente un seul de ces critères, il est considéré comme non éligible à une prise en charge ambulatoire.

Score PESI simplifié

Variables	Points
Age > 80 ans	1
Cancer (actif ou non)	1
Pneumopathie chronique	1
Fréquence cardiaque ≥ 110 BPM	1
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	1
Saturation en oxygène < 90%	1
PESI simplifié = 0	EP faible risque possible TTT ambulatoire
PESI simplifié ≥ 1	EP non faible risque = hospitalisation

Quels examens complémentaires?

L'évaluation du retentissement cardiaque droit (biomarqueurs, morphologie du ventricule droit) permet de préciser le pronostic, en association avec les scores de classification. Théoriquement, le dosage des marqueurs cardiaques (troponine et NT-proBNP)

Variables	Points
Hémodynamiquement instable	1
Thrombolyse requise	1
Complications hémorragiques	1
Oxygénothérapie	1
Anticoagulation chronique	1
Douleurs nécessitant antalgiques > 24h	1
Raisons médicales ou sociales justifiant une hospitalisation	1
DFG < 30 ml/min	1
Hépatopathie	1
Grossesse	1
TIH documentée	1
HESTIA = 0	TTT ambulatoire possible
HESTIA ≥ 1	Hospitalisation

et l'évaluation de la fonction ventriculaire droit (rapport ventricule droit/ventricule gauche à l'échocardiographie ou au scanner) ne devraient être réalisés que chez les patients à risque intermédiaire (sPESI ≥ 1) afin de préciser le risque de complications.

Cependant, les dernières recommandations de l'ESC précisent que le traitement ambulatoire – donc chez des patients à faible risque - n'est possible qu'en l'absence d'une dilatation du VD. Les patients suivis en ambulatoire étant réévalués dans les 72 premières heures de traitement, les dosages biologiques de contrôle sont laissés à l'appréciation des cliniciens.

Sur la base des données de la littérature disponible, les critères retenus pour une prise en charge ambulatoire de l'EP dans la plupart des établissements proposant une prise en charge ambulatoire en sortie des urgences sont les suivants:

- Score sPESI = 0 et score HESTIA = 0.
- Absence de dilatation des cavités droites à l'angioscanner thoracique ou à l'échocardiographie.
- Biomarqueurs cardiaques (troponine cardiaque ultrasensible T et Nt-proBNP) inférieurs au seuil pathologique.
- Absence de syndrome obstructif veineux du membre inférieur.
- Absence d'antécédent de lupus, de thrombopénie, ou d'argument clinique en faveur d'une maladie auto-immune.

Depuis mars 2020, les EP compliquant les infections récentes à SARS-CoV-2 sont aussi considérées comme non éligibles à une prise en charge ambulatoire.

Quel traitement?

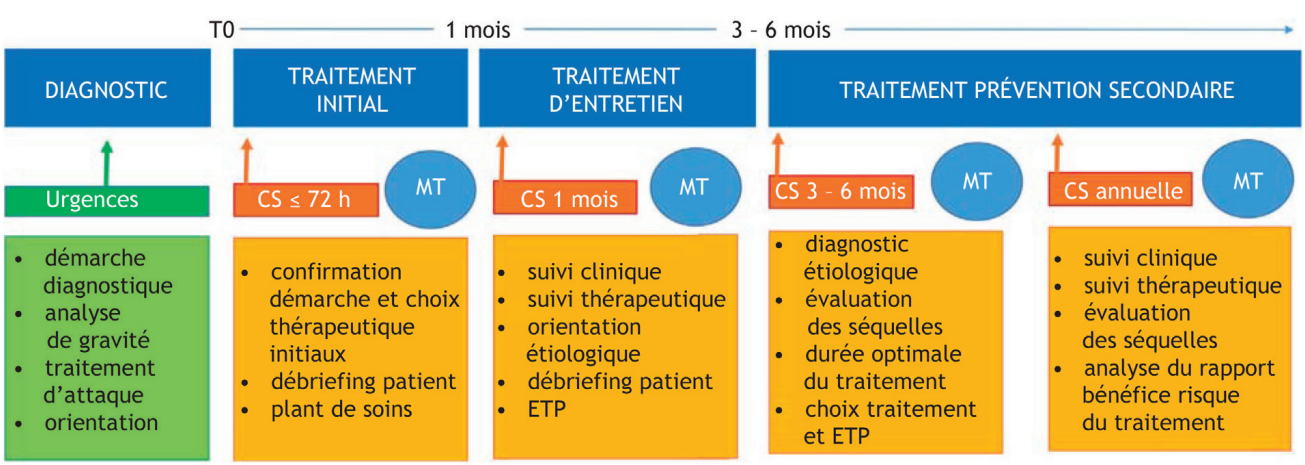
Plusieurs options thérapeutiques sont possibles en cas de traitement ambulatoire, le choix est laissé à l'appréciation des équipes. La première repose sur une HBPM (énoxaparine ou tinzaparine) ou le fondaparinux à dose curative. Un relais par les AVK coumariniques (acénocoumarol et warfarine) est recommandé, le plus souvent dès le premier jour de traitement. 5 à 9 jours sont nécessaires pour atteindre l'équilibre. L'HBPM, le fondaparinux ou l'HNF pourront être suspendus dès que l'INR aura atteint la zone cible (2-3).

Certains anticoagulants oraux directs peuvent être utilisés d'emblée: apixaban, rivaroxaban. Ce sont eux qui sont désormais les plus prescrits actuellement dans le cadre de la prise en charge des embolies pulmonaires en ambulatoire.

Quel parcours de soins?

La prise en charge ambulatoire des EP - et selon les recommandations internationales - nécessite un suivi spécifique, organisé en s'appuyant sur une équipe spécialisée. Une **consultation très précoce** (< 72 h) et des **consultations régulières** en lien étroit avec le médecin traitant sont indispensables. Ces filières spécifiques permettent de réaliser en ambulatoire les examens pratiqués habituellement en hospitalisation et ainsi d'optimiser la prise en charge du patient.

Les objectifs de la **consultation spécialisée rapprochée (dans les 72h)** sont multiples: confirmer le diagnostic et l'analyse de gravité réalisée aux urgences; confirmer et éventuellement adapter le choix thérapeutique initial; initier l'enquête étiologique à la recherche en particulier de circonstances favorisantes permettant de caractériser l'événement thromboembolique comme provoqué; informer le pa-



Filière de soins de l'embolie pulmonaire. MT: médecin traitant; CS: consultation spécialisée; ETP: éducation thérapeutiquedu patient Une articulation entre le médecin spécialiste de la MTEV, le médecin traitant et les éventuels autres médecins référents impliqués dans la prise en charge du patient est nécessaire à chaque étape de la prise en charge.

D'après Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires 2019 ;36 :249-83

tient et son entourage de la maladie thromboembolique et de son traitement; répondre à ses questions avec un temps dédié pour cela; s'assurer de sa compréhension et de son observance thérapeutique; informer et s'articuler avec le médecin traitant, les éventuels autres médecins référents et les soignants impliqués dans la prise en charge; enfin, organiser le suivi ultérieur, en lien avec le médecin traitant.

Une visite de suivi à moyen terme entre la **première et la quatrième semaine de traitement** anticoagulant est généralement conseillée pour tout patient pris en charge pour une EP. Elle doit être réalisée de préférence dans des centres spécialisés afin de s'assurer de l'efficacité, de la tolérance, de l'observance et de l'adéquation du traitement. Elle permet aussi de rechercher un cancer occulte, de s'assurer de l'adaptation d'une contraception ou d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause si des œstrogènes étaient prescrits, de rechercher des arguments en faveur d'une thrombophilie familiale, de recueillir le vécu du patient et d'informer et éduquer le patient.

En cas de non-amélioration, la possibilité d'une extension ou d'une récidive doit être envisagée. C'est l'occasion de renouveler les examens diagnostiques, en privilégiant ceux réalisés lors de l'événement initial, pour permettre une interprétation comparative. Le dosage des D-Dimères n'a pas d'intérêt dans le suivi.

Le **3e et le 6e mois** sont une période charnière chez les patients souffrant d'EP et/ou de thrombose veineuse profonde (TVP). C'est le moment où la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement anticoagulant curatif est prise. Cette décision nécessite une analyse systématique et rigoureuse de plusieurs éléments dans le cadre d'une consultation spécialisée. Cette consultation a plusieurs objectifs: évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement anticoagulant; récupérer et synthétiser le bilan étiologique; rechercher d'éventuelles séquelles post-thrombotiques; prendre une décision argumentée de poursuite ou d'arrêt du traitement anticoagulant curatif.

La perception du patient et son ressenti sur l'arrêt ou la poursuite des anticoagulants doivent également être pris en considération pour motiver la décision thérapeutique. Si le traitement anticoagulant est suspendu lors de cette évaluation, il convient de préciser aux correspondants médicaux et au patient si une autre thérapeutique antithrombotique est prescrite en relais (par exemple: antiagrégant plaquettaire dans le cadre d'un athérome symptomatique). Les symptômes d'alerte, les situations à risque de récidive (contraception, grossesse, voyages prolongés, chirurgie majeure…) ainsi que les moyens éventuels de prophylaxie doivent être exposés au patient. Si le traitement anticoagulant est poursuivi, la posologie ainsi que les modalités de surveillance doivent être rappelées. En cas de traitement par AVK, l'équilibre des INR doit être évalué par le temps passé dans l'intervalle thérapeutique. Une forte instabilité des INR est un argument pour remplacer les AVK par un anticoagulant oral direct (AOD). En cas de traitement par AOD, la dose pourra être adaptée à la situation particulière du patient et la fonction rénale doit être contrôlée. Dans tous les cas, une réévaluation annuelle du rapport risque/bénéfice est indispensable. ■

Références :

1. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecularweight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. Arch Intern Med 1998; 158: 1809–18121998
2. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011;378:41–48
3. Vinson DR, Zehtabchi S, Yealy DM. Can selected patients with newly diagnosed pulmonary embolism be safely treated without hospitalization? A systematic review. Ann Emerg Med. 2012;60:651-662
4. Zondag W, Vingerhoets LM, Durian MF, Dolsma A, Faber LM, Hiddinga BI, et al. Hestia criteria can safely select patients with pulmonary embolism for outpatient treatment irrespective of right ventricular function. J Thromb Haemost. 2013;11:686
5. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, et al.; HoT-PE Investigators. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. Eur Heart J. 2020;41:509-518
6. Kline JA, Adler DH, Alanis N, Bledsoe JR, Courtney DM, d'Etienne JP, et al. Monotherapy Anticoagulation to Expedite Home Treatment of Patients Diagnosed With Venous Thromboembolism in the Emergency Department: A Pragmatic Effectiveness Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2021;14:e007600
7. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. Eur Heart J 2021;42, 3146–57
8. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2011;9:2115–2117
9. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires 2019 ;36 :249-83
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41,543–603
18. Pouzet G, Dubie E, Belle L, Lesage P, Usseglio P. Évaluation de la prise en charge des embolies pulmonaires à bas risque diagnostiquées aux urgences. Étude HoPE (Home Treatment of Pulmonary Embolism). Ann Cardiol Angeiol 2019;68:1-5
20. Calais C, Mercier G, Meusy A, Le Collen L, Kahn SR, Quéré I, Galanaud JP. Pulmonary embolism home treatment: What GP want? Thromb Res. 2020;187:180-185
21. Konstantinides SV. Home treatment of pulmonary embolism: are all the questions answered now after the HOME-PE trial? Cardiovasc Res 2020;116::e179-e181

30 comprimés pelliculés
Prix public : € 11,43
N° national : 0243687

RÉSUME ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT :** Relaxine, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Extrait hydroalcoolique (36.3 % V/V) séché de valériane (Valeriana officinalis L. radix) (2.25 – 3.6:1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimés pelliculés. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** : Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. **Population pédiatrique**: Relaxine ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration. Voie orale. **4.3. Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du **lactose**, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. Population pédiatrique : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. Etudes d'interaction : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse et Allaitement : On ne dispose pas de données suffisantes pour garantir une sécurité absolue pendant la grossesse ou l'allaitement. Fertilité : Sans objet. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Relaxine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut aussi provoquer une certaine somnolence pendant la journée. Si cet effet se manifeste, ne pas conduire de voiture ni manipuler des machines dangereuses. **4.8. Effets indésirables :** Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **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 - 1210 BRUXELLES. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be et e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg :** 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 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg.pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615. **4.9. Surdosage :** Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (Valeriana officinalis L. radix). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique** : Données non fournies. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients :** Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités**: Sans objet. **6.3. Durée de conservation :** 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons) ou de 30 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). **6.6. Précautions particulières d'élimination :** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : info@trenker.be **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE AU LUXEMBOURG** : 1997120903 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. CONDITIONS DE DELIVRANCE :** délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

1. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (Valeriana officinalis L.) improves sleep quality in man. Pharmacol Biochem Behav 1982;17: 65-71.
2. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. Pharmacopsychiatry 2000;33:47-53.
3. Reynaert C, Janne P, Van Moffaert M. Intérêt de la Relaxine dans les indications d'anxiété et de troubles du sommeil : Une étude ouverte prospective dans le cadre de la médecine générale. Université Catholique de Louvain et Université Gent (1994).

Passion for family health | Trenker laboratoires

©Trenker_2021-09-018

CAS CLINIQUE

Quand la prostate fait perdre connaissance

Un homme d'un peu moins de 80 ans présente un malaise lipothymique post-prandial avec perte de connaissance (PC) et chute. A l'arrivée du SAMU, rapidement sur place, le patient est toujours inconscient au sol, le pouls est régulier à 30 bpm, la tension (PA) imprenable. Une ampoule d'atropine lui est administrée et le patient récupère assez rapidement.

Dr A.M. Bilas

A l'arrivée au Service des Urgences, la PA est mesurée à 110/60mmHg, le pouls est régulier à 52 bpm, la saturation en O_2 de 100%, le patient est apyrétique. L'examen clinique ne relève qu'une pâleur et une bradypsychie.

Parmi les antécédents chargés du patient, on citera une HTA (décrite par le cardiologue comme «potentiellement labile»), une mise à plat d'anévrysme de l'aorte abdominale sous-rénale en voie de fissuration + pontage aorto-bifémoral (1/2017) et une thromboendartérectomie de la carotide droite (3/2017).

Le traitement est fait d'acide acétylsalicylique 80mg, bisoprolol 2,5mg, bumétamide 1mg, lercanidipine 10mg 2x/j, losartan 50mg, térazocine 2mg, pantoprazole 20mg, alprazolam 1mg au coucher.

En fouillant l'anamnèse, on apprend que la térazocine a été prise pour la 1ère fois une vingtaine de minutes avant la syncope. Le traitement avait été recommandé quelques jours plus tôt par le néphrologue suite aux plaintes de prostatisme associées à l'hypertension.

En salle d'hospitalisation, le patient est monitorisé et la PA surveillée. Celle-ci est fluctuante, variant généralement de 110/60 à 150/80. La fréquence

cardiaque (FC) présente une tendance bradycarde, atteignant 45bpm la nuit, toujours inférieure à 55bpm en journée.

L'échographie cardiaque réalisée peu auparavant n'est pas répétée (cinétique normale, fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée, minime insuffisance mitrale et aortique). Lors du test de verticalisation, le patient se dit stressé. La PA systolique (PAS) en position couchée est de 188mmHg. Après verticalisation, mesure à 137mmHg (chute de 51mmHg) puis remontée progressive. Aucun symptôme n'est ressenti.

Nous concluons que la PC est d'origine multifactorielle : origine médicamenteuse dominante (initiation d'un alpha-bloquant sur fond de polymédication anti-HTA) + hypotension post-prandiale et composante orthostatique. La térazocine est immédiatement arrêtée, la dose de bisoprolol réduite. Le patient a rapidement quitté l'hôpital avec consignes d'auto-surveillance de la PA et de la FC à domicile, enregistrement d'un holter de fréquence et RDV de suivi en cardiologie. Le port de bas de contention était contre-indiqué vu la présence d'une artérite des membres inférieurs. La PA du patient semblant dépendante d'un état de stress récurrent, une éducation à la respiration type cohérence cardio-respiratoire est également recommandée.

Les syncopes

Une perte de connaissance (PC) passagère s'accompagne d'une absence de réponse, d'une anomalie motrice (perte de tonus, myoclonies) et d'une amnésie relative de l'événement. Elle relève de nombreux mécanismes.

La syncope (90% des cas) est un symptôme consécutif à une diminution transitoire et globale de la perfusion cérébrale. Il s'agit d'une PC brève (quelques secondes à 3 min), complète, brutale (début soudain ou rapidement progressif) et réversible. Elle peut être ou non précédée de prodromes. Le patient est en état de mort apparente : perte globale du tonus postural (pouvant entraîner une chute), pâleur, pouls imprenable. Le rétablissement est rapide et complet.
La lipothymie est un malaise sans véritable PC, dû à une hypoperfusion cérébrale trop courte pour entraîner une PC complète. Elle relève des mêmes étiologies que la syncope et impose la même prise en charge. Elle se manifeste par une sensation de tête vide, nausées, sueurs, vue brouillée («voile noir»), diminution des sons, jambes flageolantes… Le patient se souvient généralement de ce qu'il a entendu durant le malaise.
D'autres PC brèves (10%) ne peuvent être qualifiées de syncopes de par leur mécanisme physiopathologique: la crise épileptique est due à une décharge synchrone de neurones visible à l'EEG. La pseudo-crise d'origine psychogène ressemble à la crise d'épilepsie mais sans modification concomitante à l'EEG. L'hypoglycémie, l'intoxication, l'AIT/AVC vertébro-basilaire, le syndrome du vol sous-clavier, le spasme du sanglot ou un traumatisme crânien (hémorragie subarachnoïdienne) peuvent aussi aboutir à une PC.
La démarche diagnostique initiale aura pour 1er but de confirmer la syncope: le diagnostic est essentiellement clinique. Les causes de syncopes sont reprises dans le Tableau 1. L'objectif est alors de stratifier le risque afin d'éviter les hospitalisations inutiles: différencier une syncope bénigne telle que la syncope vasovagale d'une syncope cardiaque, qui peut avoir des conséquences vitales, permet d'optimiser et de rationaliser la prise en charge et de réduire considérablement les coûts.
L'interrogatoire précis du patient et des témoins indiquera les circonstances de survenue, la présence et la durée des prodromes, la durée de la PC (souvent mal évaluée). Le lieu du 1er souvenir du patient aide à orienter le diagnostic: lors d'une syncope, la récupération est généralement complète sur le lieu même de la PC. Une anamnèse non fiable ou incomplète ne permet pas d'estimer le risque. Les antécédents personnels et familiaux sont relevés avec soin, de même que les médicaments pris.
L'examen clinique sera complet et comprendra d'office une mesure de la pression artérielle (PA) en position couchée et debout et aux 2 bras.
Certains éléments peuvent induire la confusion: la morsure de langue, typique d'une crise épileptique peut être présente lors d'une syncope avec chute; il s'agira alors souvent d'une morsure du bout de la langue et non de sa partie latérale comme dans l'épilepsie. De même, il peut y avoir perte d'urines lors d'une syncope, par

Tableau 1. Etiologies des syncopes

1. Syncope réflexe
- Vasovagale - Situationnelle - Hypersensibilité sinocarotidienne
2. Hypotension orthostatique
- Médicaments - Dysautonomie primaire (Parkinson, atrophie multiystémique…) - Dysautonomie secondaire (neuropathie diabétique, amyloïde…) - Hypovolémie, déshydratation (hémorragie, diarrhée, vomissements, insuffisance surrénalienne) - Insuffisance veineuse - Post-prandiale - Déconditionnement - Intoxication aigue (alcool, cannabis)
3. Cause cardiovasculaire
*** Arythmie cardiaque** - Maladie du nœud sinusal (brady-tachy) - Trouble de conduction AV ou IV - Tachycardie paroxystique supraventriculaire ou ventriculaire - Bradycardie inappropriée - QT long ou court - Syndrome de Brugada - Dysfonctionnement PCMK ou DCI - Origine médicamenteuse *** Cardiopathie structurelle** - Valvulopathie (sténose aortique serrée, dysfonctionnement prothétique…) - Cardiomyopathie hypertrophique, obstructive - Myxome cardiaque, tumeur - Péricardite constrictive, tamponnade - Ischémie myocardique aigüe, infarctus **** Gros vaisseaux*** - Embolie pulmonaire massive, hypertension pulmonaire - Dissection aortique aigue
4. Syncope inexpliquée

relâchement du tonus sphinctérien. Quelques myoclonies souvent limitées aux membres supérieurs se manifestent parfois, par hypoxie neuronale très transitoire. Les clonies sont alors peu nombreuses, très brèves, surviennent *après* la PC et ne sont pas suivies d'une confusion postcritique.
L'ECG, toujours réalisé lors d'un premier épisode, recherche des arguments plaidant pour une syncope d'origine cardiaque.
Les bilans systématiques sont proscrits, souvent inutiles (et coûteux) et parfois sources d'erreurs.
Dès que la syncope est confirmée cliniquement, la stratification du risque doit avoir lieu. En présence de marqueurs de risque (Tableaux 2 et 3), une surveillance de 6 à 24h est maintenue (avec télémétrie) et le bilan est approfondi. Si la syncope est probablement réflexe ou orthostatique et en l'absence de risque élevé, le patient est informé et peut regagner son domicile.

Tableau 2. Red flags

Toute anomalie significative à l'ECG *(Tableau 3)*
PC au cours d'un effort **
Syncope survenant en position couchée** ou assise *
Dyspnée récente ou inexpliquée**
Douleur thoracique, abdominale, céphalées**
Bruit cardiaque de novo, modifié ou inexpliqué**
Palpitations subites suivies de syncope**
Cardiopathie structurelle ou coronarienne significative (antécédent d'infarctus, insuffisance cardiaque, FEVG réduite) **
Suspicion d'hémorragie digestive (toucher rectal) **
Bradycardie persistante < 40 bpm chez un patient éveillé non entraîné **
Hypotension systolique < 90 mmHg inexpliquée aux urgences **
Histoire familiale de mort subite à < 40 ans ou pathologie cardiaque familiale connue*
Aucun prodrome ou < 10sec *

***Critère majeur - *Critère mineur: haut risque si associé à une cardiopathie structurelle ou anomalie ECG*

1. Les syncopes réflexes

Elles sont dues à une dysrégulation du réflexe barostatique, d'origine fonctionnelle ou structurelle, primaire ou secondaire.
La syncope vasovagale est la plus fréquente (2/3 des syncopes chez le jeune, 1/3 chez la personne âgée) et la plus bénigne. Son pronostic est excellent, même en cas de récidive. L'activation d'une boucle réflexe entraîne une inhibition sympathique (chute de PA) et une hyperactivité vagale cardio-inhibitrice (bradycardie). Elle survient souvent dans des conditions particulières (Tableau 4) et les prodromes lipothymiques sont fréquents. Pour autant qu'il n'existe aucun doute quant à une origine cardiaque, elle n'appelle aucune exploration complémentaire.
Les autres syncopes réflexes sont plus rares:
La syncope situationnelle comprend la syncope sur Valsalva (jeu d'un instrument à vent, lever de poids…), la syncope tussive (à l'acmé d'une quinte de toux), lors d'une miction ou d'une stimulation gastro-intestinale (déglutition, défécation, douleur viscérale).
La syncope sur hypersensibilité du sinus carotidien touche généralement l'homme de > 60 ans en position debout, parfois lors du rasage ou de la rotation de la tête. En l'absence de cause identifiée de syncope, elle sera recherchée chez les sujets de > 40 ans lors d'un **massage carotidien** (en milieu cardiologique). Une pause ventriculaire ≥ 3 sec ou une baisse de PAS ≥ 50mmHg confirment le syndrome lorsqu'elle sont associées à des symptômes. En l'absence de symptôme, on parle d'hypersensibilité sinocarotidienne, fréquente chez les patients âgés ne présentant pas de syncope. Le massage carotidien est contre-indiqué en présence d'une sténose carotidienne ou d'un antécédent d'AIT/AVC non exploré.
Certaines syncopes réflexes sont atypiques: absence de prodrome ou de déclencheur apparent. Elles font alors l'objet d'un diagnostic d'exclusion.
Hormis lors de la répétition de syncopes sinocarotidiennes et de certaines syncopes vasovagales (fréquence et conséquences prenant de l'ampleur) qui peuvent nécessiter la mise en place d'un PCMK, l'essentiel de la prise en charge de la syncope réflexe relève d'une information et d'une éducation du patient: éviter les facteurs favorisants et, en cas de malaise débutant, s'asseoir ou s'allonger pour éviter la chute et exercer des manœuvres de contraction isométrique (presser les jambes croisées l'une contre l'autre, serrer les poings, manœuvre de Jendrassik). Une alternative est le squatting (position accroupie).

2. Syncope sur hypotension orthostatique (HO)

Elle survient à l'orthostatisme, lors d'une station debout prolongée ou en phase post-prandiale; elle est souvent précédée de lipothymie.
Elle peut être d'origine iatrogène: anti-HTA (++ vasodilatateurs, diurétiques), inhibiteurs de la SGLT2, anti-parkinsoniens, antidépresseurs, neuroleptiques (++quétiapine, phénothiazine…) mais aussi faire suite à une déshydratation ou à une hypovolémie (saignement, diarrhée, vomissements, insuffisance surrénalienne) ou est due à une dysautonomie primaire (Parkinson, atrophie multisystématisée…) ou

Tableau 3. Anomalies ECG significatives

Critères majeurs *(Haut risque)*	**Critères mineurs** *(Haut risque si antécédent compatible avec une syncope arythmique)*
Tout signe d'ischémie myocardique aigue	Ondes T négatives dans les dérivations précordiales, ondes epsilon, suggérant une cardiopathie VD arythmogène
Bloc AV du 2e degré Mobitz 2 et du 3e degré	Bloc AV du 2e degré Mobitz 1, bloc AV du 1er degré avec espace PR nettement prolongé
FA lente (< 40 bpm)	FA 40-50 bpm
Bradycardie sinusale soutenue (< 40 bpm) ou bloc AV répétitif ou pauses sinusales > 3 sec chez un patient éveillé en l'absence d'entraînement physique	Bradycardie sinusale (40-50bpm) asymptomatique et inappropriée
Bloc de branche complet, bloc bifasciculaire, troubles de conduction intraventriculaire, hypertrophie VG ou VD, anomalies de l'onde Q compatibles avec une ischémie ou une cardiomyopathie	
TV soutenue ou non	TSV paroxystique ou fibrillation atriale
Dysfonction de PCMK ou DCI	Pré-excitation ventriculaire
Syndrome de Brugada, sus-décalage ST en V1-V3 + BBD	Patterns Brugada atypiques
QTc long (> 460 ms) sur des ECG répétés	QTc court (≤ 340 ms)

secondaire (neuropathie diabétique, amyloïdose…).

La syncope mictionnelle nocturne de l'homme âgé est souvent liée à l'HO, de même que la syncope survenant après un repos prolongé au lit (déconditionnement).

L'HO sera systématiquement recherchée chez les patients > 75 ans. Elle peut requérir la réalisation d'un **tilt-test ou test d'inclinaison prolongé:** après 10 min en décubitus, le patient est verticalisé à 70° pendant 30-45 min. Le test est positif si la PAS chute de ≥ 20 mmHg et/ou la PAD ≥ 10 mmHg et reproduit les symptômes ou si l'anamnèse est typique. Ce test ne convient pas pour différencier la cause d'une syncope: les patients avec syncope cardiaque ont souvent une sensibilité hypotensive. Il servira à confirmer une hypothèse orthostatique ou réflexe.

Tableau 4. Facteurs favorisant la syncope vasovagale

Atmosphère confinée, chaleur ambiante
Fin de repas
Émotion vive, choc psychologique
Vue, son, odeur désagréable, hémophobie
Douleur aigüe
Station debout prolongée

La prise en charge consiste, d'une part à sensibiliser le patient (éviter les changements brusques de posture, légèrement surélever le buste pour dormir, pompage des pieds et des mains avant le lever…) et d'autre part à adapter la thérapeutique anti-HTA (valeur cible de la PAS 140-150mmHg). En l'absence de contre-indication, on recommandera un apport accru en liquides et en sel et le port de bas de contention (± sangle abdominale). En cas de prodromes, les mesures décrites pour la syncope réflexe protègeront des chutes et pourront parfois permettre une remontée de la PAS. La midodrine ou la fludrocortisone pourront être envisagées dans des cas plus particuliers.

3. Syncope cardiaque

Due à une pathologie cardiaque ou vasculaire, sa mortalité est de 10% à 6 mois. Engageant le pronostic vital, elle doit impérativement être reconnue. La 1ère cause en est l'arythmie suivie des cardiopathies structurelles et des maladies des gros vaisseaux. Elle relève d'une hospitalisation et d'une prise en charge spécifique selon l'étiologie.

4. Syncope d'origine indéterminée

La syncope d'origine inexpliquée n'est pas en elle-même un motif d'hospitalisation s'il n'existe aucun marqueur de risque: il s'agit souvent d'une syncope réflexe. Un 1er épisode en l'absence de cardiopathie et de critère de risque et devant un ECG normal ne justifie pas d'exploration. Un épisode ultérieur donnera lieu à une exploration en ambulatoire. Si une cardiopathie est possible, les investigations auront lieu à l'hôpital ou en ambulatoire selon le cas. En cas de cardiopathie et/ou ECG anormal et/ou autre facteur de haut risque, le patient sera hospitalisé.

Les examens dépendront du contexte: échographie cardiaque (suspicion de cardiopathie structurelle), monitoring ECG, Holter voire Holter implantable (PC récurrente, suspicion d'arythmie…), échographie d'effort (suspicion d'obstacle à l'éjection ou au remplissage), ergométrie (syncope liée à l'effort), manœuvre de Valsalva, monitoring ambulatoire de la pression artérielle, voire exploration endocavitaire. ■

taltz™
(ixekizumab)

olumiant®
(baricitinib) tablets

PP-LI-BE-0010 - January 2022

Fergusson et son spéculum

Le vagin a suscité l'intérêt des anatomistes et médecins dès l'antiquité - nous avons tous devant nos yeux les instruments trouvés à Pompey. Les squirres du col de la matrice - un mot pour désigner e.a. les cancers, ils étaient décrits depuis l'antiquité - Galien, après lui Paul d'Egine en firent la description. Vous dire que ces médecins romains disposaient des instruments adéquats...

Dr Henri Kugener

Le spéculum vaginal fut redécouvert par le Français Récamier au début du 19ème siècle: un tube légèrement conique en étain ou en buis, muni d'un manche et d'un mandrin.

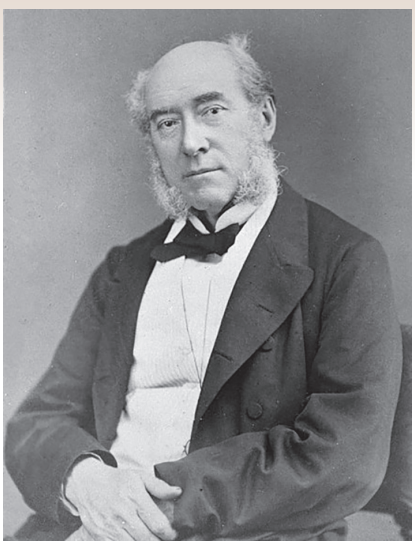
L'évolution alla du complexe au simple: dans les années 1850 des spécula en forme de tube sans manche se propagèrent, faits soit en verre, soit en métal. Pour améliorer la luminosité de l'instrument, on eut l'idée de revêtir sa face interne par une couche miroitante.

Inventeurs anglais

Quatre inventeurs anglais se disputent l'honneur d'être l'inventeur d'un instrument muni d'une couche réfléchissante sur sa face interne:

- Robert Ferguson (1799-1865), un médecin de la Cour, accoucheur de la reine Victoria, aurait conçu un spéculum en 1855.

- William Fergusson (1808-1877) réinventa le spéculum en 1870. "The Fergusson speculum, which enjoyed popular use, is to a design or modification by Sir William Fergusson (1808-1877) in 1870. He refers to this instrument in his writings as «the speculum that I devised». However, about 1855, Robert Fergusson (1799-1865) the first Professor of Obstetric Medicine to King's College, began to use a straight glass speculum".



William Fergusson.

- W.E. Laing Fergusson, «Member of the Royal Colleges Surgical of Great Britain and Ireland» en 1846, reçu médecin à Glasgow en 1854 mort en 1880 (Brit.med.Journal vol.I, 1880 p.679), «Gynaecologist inquires where the first account of this instrument is to he found. The inventor was, he understands, Dr. W. E. Laing Fergusson, who was in practice in Claremont Square, N., forty years ago, and, according to the Medical Directory, died on April 25th, 1880. There is no obituary notice of him in the medical journals of the period nor in the Transactions of the Obstetrical Society of London. He must be distinguished from Sir William Fergusson, the eminent surgeon, and Ferguson (one s), the surgical instrument maker in Smithfield» (T*he Journal of the British Medical Associatio*n, vol I, 1916).

- le médecin et historien Henry Griffith Alban Doran (1849-1927) de proposer, non pas un médecin, mais un mécanicien comme inventeur «Ferguson (..) a dealer in St. Thomas's Street, S.E., at the entrance of St. Bartholomew's Hospital» (Alban Doran, Fergus(s)on's Speculum, in: *The British Medical Journal*, 11 march 1916 p.397).

Les spécula présentés ici correspondent parfaitement à la description donnée par le «Science Museum, London»: «*The speculum has a mirrored interior. Light could be reflected inside the vagina to allow internal examination once the speculum was inserted. It has an elastic gum covering. The speculum was made in London by surgical instrument maker Simpson*» (Science Museum «Brought to life»).

A noter la préférence que le musée avait pour «un» des 4 Fergus(s)on: «*Vaginal specula help diagnose and treat vaginal and uterine disorders.*

> «Pour améliorer la luminosité de l'instrument, on eut l'idée de revêtir sa face interne par une couche miroitante.»

Spécula de Fergusson en gutta-percha, présentant tous une extrémité biseautée et une autre évasée. Le tube dans l'avant-plan a su conserver sa surface intérieure miroitante. Datation difficile 1870-1900.

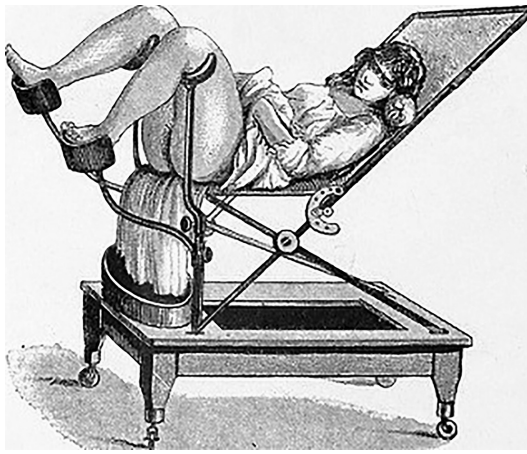
This type of vaginal specula was devised by surgeon Sir William Fergusson (1808-77). He was a leading surgeon based in London during the mid-1800s. He also developed other surgical instruments. Some of these are still used. The speculum has a mirrored interior. Light could be reflected inside the vagina to allow internal examination once the speculum was inserted. It has an elastic gum covering. The speculum was made in London by surgical instrument maker Simpson. maker: Simpson Place made: England, United Kingdom» (Collecgio Wellcome).

L'instrument était cher et fragile et fut amélioré par Carl Wilhelm Mayer (1795-1868) de Berlin vers 1857: «*Ein anderes Speculum, welches in der Neuzeit eine sehr günstige Aufnahme erfuhr, ist das von Fergusson. Es besteht aus einem hohlen Glascylinder, welcher nach innen mit einem Spiegelbeleg, nach aussen mit einem Ueberzuge von flüssiger Gutta-Percha versehen, und vorne quer abgeschnitten ist, so dass die vordere Mündung oval aussieht. Das untere Ende ist trichterförmig erweitert, damit das Licht gut einfallen und reflectirt werden könne. Es ist seitlich mit einer spaltförmigen Oeffnung versehen, um die Wandungen der Vagina besichtigen zu können, und wenn diese Oeffnung fehlt, taugt es auch zur Anwendung aller Aetzmittel an die Vaginalportion. Da das Instrument nach aussen mit Gutta-Percha, also mit einem schlechten Wärmeleiter belegt ist, so verursacht auch die Einführung desselben den Frauen kein so unangenehmes Gefühl, wie die eines Metallspiegels. Hieraus ist nun zu entnehmen, dass das Fergusson'sche Speculum zu den vorzüglichsten gehört; allein wegen seines hohen Preises und seiner Zerbrechlichkeit liess Carl Mayer in Berlin nach dem Muster desselben Milchglas Specula verfertigen, welche bedeutend billiger sind. Vier solche Specula von verschiedener Grösse, welche in einander passen, bilden ein Besteck, und hierzu gehört ein gemeinschaftlicher Obturator, auf welchen vier verschieden grosse, knopfförmige Ansätze angebracht werden können*» (Allg. Wiener med. Zeitung, 2. Juni 1857).

En vogue

Les surfaces miroitantes étaient en vogue dans les années 1850: le neurologiste Ludwig Türck (1810-1868) de Wien, fils de jouailler, réalisa un laryngoscope au moyen de verres revêtus d'amalgame et d'argent (Carl und Julius Heizmann, Compendium der Chirurgie, Compendium der chirurgischen Instrumenten-, Verband- und Operationslehre, Wien 1874 p.4).

«Le spéculum vaginal fut redécouvert par le Français Récamier au début du 19ème siècle.»



La gynécologie en 1890.

Comme pour tous les instruments il faut répondre à la question de son utilité. Dans le *Dictionnaire des sciences médicales* de Panckoucke paru en 1821 nous trouvons la réponse de l'époque: «*C'est dans l'intention de voir exactement le col de l'utérus et de pouvoir porter des caustiques sur le col de ce viscère dans le cas d'ulcérations cancéreuses, que l'instrument dont nous parlons a été imaginé par son auteur [Réaumur]*» (Panckoucke vol.LII p.273) - des caustiques tels l'acide arsénieux, la potasse, la soude, le nitrate d'argent, l'ammoniaque pur, les acides sulfurique, nitrique, la chaux vive, les sulfates de cuivre, d'alumine calciné, le muriate de mercure suroxydé ou le nitrate de mercure.
Très connu de nos ancêtres la poudre escarrotique de Rousselot et la poudre arsénicale du frère Cosme (Panckoucke vol.IV p.376).

Traitement du cancer du col utérin au 19éme, diagnostic du cancer et de ses précurseurs au 20ème siècle, quand Hans Hinselmann (1884-1959) et George Nicolas Papanicolaou (1883-1962) ouvrirent la voie du dépistage précoce [en 1925 respectivement en 1928 (nous y reviendrons à la lettre Z comme Zinser)].

Les deux examens nécessitent le déploiement du vagin au moyen d'un spéculum. ■

Pairi Daiza: meilleur zoo d'Europe

Fondé en 1994, Pairi Daiza est un jardin zoologique belge situé dans la province de Hainaut, à Brugelette. Cet endroit est comme un jardin planétaire dédié à la découverte, la contemplation et la protection de toutes les formes de vie et autres merveilles de la nature, ainsi qu'à la mise en valeur des arts et des pensées qui élèvent et ré-enchantent l'humanité.

Sandrine Stauner-Facques

Hors période Covid, plus de 2 millions de visiteurs visitent chaque année Pairi Daiza. Elu «Meilleur Zoo d'Europe» en 2018, 2019 et 2020 par Diamond Themepark Awards, le Parc est classé «Trois Etoiles» au Guide Vert Michelin.

Un parc exceptionnel

Pairi Daiza héberge plus de 7.000 animaux de 800 espèces différentes ainsi que des milliers de plantes et de minéraux semi-précieux, le tout sur un domaine de 75 hectares. Le parc est constitué de 8 mondes.

Bâtiments authentiques, œuvres d'arts, plantes, animaux et ambiances sonores vous plongent dans les jardins de Bali (Indonésie), de Suzhou (Chine) ou de Prince Rupert (Colombie-Britannique).

L'entreprise est très active dans la protection des espèces menacées et de leurs habitats, en Belgique et dans le Monde.

Bel exemple pour le développement durable

Pairi Daiza est également une entreprise engagée qui agit concrètement pour montrer l'exemple en matière de développement durable. Être à la pointe des bonnes pratiques environnementales et devenir 100% vert sont des priorités. La gigantesque installation solaire se trouvant sur le parking dont la production en énergie propre atteint plus de 20.000 MWh/an, couvre tous les besoins du parc et même plus. Les territoires des animaux des pôles comme les manchots papous, les ours blancs et les morses sont réfrigérés sur base des techniques les plus modernes de réduction des consommations (isolation des bâtiments, recours aux pompes à chaleur, stockage de la chaleur, lumières led, récupération d'énergie, bâtiments «intelligents» permettant de suivre et ajuster les consommations en temps réel, etc).

> «Être à la pointe des bonnes pratiques environnementales et devenir 100% vert sont des priorités pour Pairi Daiza.»

Au travers de sa Fondation, Pairi Daiza participe à la préservation des espèces en danger et de leurs habitats (restaurer la forêt des orangs-outans à Bornéo, réintroduction des Aras de Spix au Brésil, financer des recherches scientifiques sur la reproduction des pandas géants ou l'herpès des éléphants…).

Des logements hors du commun

Depuis 2019, le Parc propose des séjours immersifs avec vue sur les animaux dans 100 logements.

C'était un projet de longue date d'Eric Domb, Président fondateur de Pairi Daiza qui a énormément voyagé, dans plus de 60 pays. Au cours de ses voyages, il lui est arrivé de passer des nuits par terre, sur les toits de maisons, dans la jungle ou d'anciens palais. Des nuits en connexion avec la nature dont il a souhaité partager l'émotion avec celles et ceux qui n'ont pas pu vivre cela.

Décider de passer un séjour au parc c'est la possibilité de profiter du parc à un autre rythme car avec ses plus de 75 hectares, il est difficile de tout faire en une journée. Cela sera un souvenir inoubliable.
Les logements offrent une vue sur les ours blancs, les morses, les manchots, les tigres de Sibérie, les ours bruns et daims, les ours noirs et loups ou les otaries de Steller. C'est une expérience d'immersion insolite, une aventure inoubliable et des moments précieux et privilégiés.

Authenticité, souci du moindre détail, matériaux de qualité et durables, repas et service irréprochables. Le séjour au parc se veut un moment de détente complet. ■

Les Jardins de Sophie

A quelques kilomètres du centre de Xonrupt-Longemer et à 8 kilomètres de Gérardmer: les Jardins de Sophie sont situés dans un parc de 9 hectares. Ce dernier se trouve en plein cœur d'un site naturel exceptionnel: une forêt domaniale aux essences rares.

Sa situation est idéale afin d'oublier le quotidien, de déconnecter et invite à la détente et à la découverte du paysage vallonné des Ballons Vosgiens. Les possibilités d'évasion sont multiples grâce aux nombreux sentiers balisés se trouvant à proximité ou simplement grâce aux infrastructures mises à disposition au sein de l'hôtel.

L'hôtel, le charme montagnard et le calme de la forêt

Les 32 chambres des *Jardins de Sophie*, hôtel classé 4 étoiles, sont aménagées avec goût. La personnalité de chacune s'exprime dans l'agencement et les détails de la décoration. Vous y retrouverez l'esprit hôtel de montagne qui habite l'ensemble des lieux. Les différentes catégories de chambres et suites offrent une immersion en pleine nature avec vue sur les sapins.

Pour une déconnexion totale

Calme et sérénité se dégagent du vaste salon bar cheminée de l'hôtel Spa *Les Jardins de Sophie*, aux boiseries chaleureuses en hiver, et de la terrasse panoramique aux beaux jours. Les murs peints à la chaux, entre bois et chrome, rehaussés de tons beige et ocre, les matières brutes et objets très contemporains habillent cet hôtel Spa de montagne très stylé. On vient se retirer dans la nature pour se faire du bien, se déconnecter, se ressourcer dans la forêt à 2 pas du lac de Gérardmer.
Des petites choses à faire, rien que pour soi: prendre le temps d'observer l'espace et la nature qui nous entourent, s'évader dans une ambiance feutrée et raffinée… Après une journée de balade par les sentiers forestiers du massif des Vosges, et un moment délicieux au Spa de l'hôtel, déguster un thé, feuilleter un livre au coin du feu. Au fil des saisons, s'adonner à la cueillette des champignons, à l'écoute du brame du cerf dans les forêts aux alentours ou bien sûr aux sports qu'offre cette magnifique région de Lorraine.

Gastronomie du terroir lorrain

Au restaurant gastronomique, vous dégusterez les légumes de saison de la région Lorraine et les recettes relevées d'herbes fraîches de la serre aromatique. Alchimie des saveurs, arômes et parfums nature. Caractère authentique des produits artisanaux locaux. Le restaurant gastronomique propose des mets à la carte, menus de dégustation et de saison dans un cadre feutré et raffiné. Très lumineuse aux beaux jours, la salle ouvre sur une terrasse fleurie en saison et surplombant le domaine de la Moineaudière et la vallée. Le restaurant est fermé tous les mardis et mercredis ainsi que les midis du lundi au vendredi.

Le Spa, Partenaire Cinq Mondes, pour un moment de détente absolu

Accessible tous les jours de 9h à 20h, le Spa propose baignade en piscine, détente au Spa avec: hammam, sauna, jacuzzi, sanarium, fontaine à glace, salle de repos, salon de massages et soins de beauté Cinq Monde. Respirez, l'air est vif, le vent chante dans les sapins et diffuse leur senteur épicée. Notez que l'eau qui alimente l'hôtel Spa est une véritable eau de source de montagne pure et typée. ■

Les Jardins de Sophie****
Route du Valtin – 88400 Xonrupt-Longemer
Tél.: +33(0)3.029.63.37.11

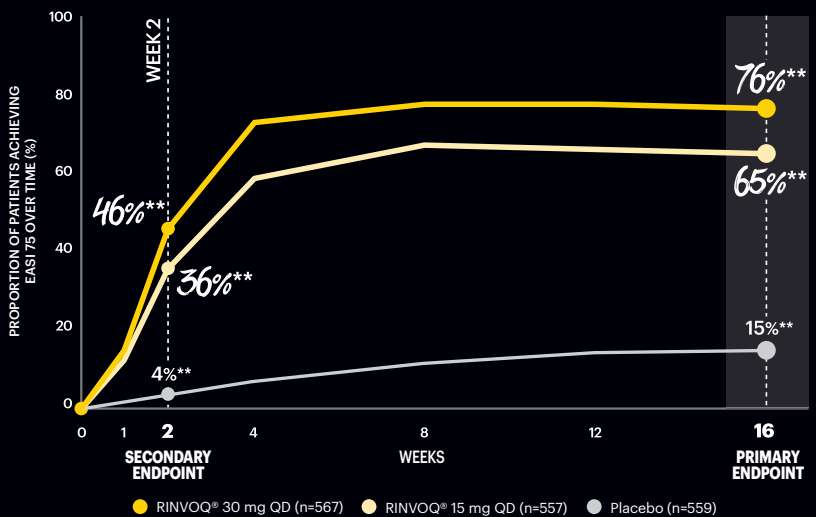
RINVOQ® ▽
upadacitinib

RINVOQ® is indicated for the treatment of moderate to severe *ATOPIC DERMATITIS* in adults and adolescents 12 years and older, who are candidates for systemic therapy.[1]

RAPID SKIN CLEARANCE RATES AND ITCH RELIEF[1,2]

RINVOQ® RAPID SKIN CLEARANCE WITH **EASI 75,** AS EARLY WEEK 2[1,2]

Integrated analysis of MEASURE UP 1 & 2 monotherapy studies*[1,2]



Results at Week 16 continued to be maintained through Week 52 with RINVOQ® 15 mg or 30 mg.[1]

ITCH RELIEF (<4 POINTS REDUCTION IN WORST PRURITUS NRS) AS SOON AS *DAY 1 & 2*

secondary endpoints

after treatment initiation for RINVOQ® 30 mg (12%† & 8%‡) vs placebo (4% & 1%) and RINVOQ® 15 mg (16%‡ & 12%‡) vs placebo (3%), in MEASURE UP 1 & 2, respectively.[1,2]

†p=0.0003 vs placebo, multiplicity-controlled analysis ITT (NRI-C).
‡p<0.0001 vs placebo, multiplicity-controlled analysis ITT (NRI-C).

FIND OUT MORE
ABOUT HOW RINVOQ® CAN HELP YOUR PATIENTS
www.abbviepro.com/be/en/immunology/dermatology/products/rinvoq-ad

**p<0.001 vs placebo ITT (NRI-C) (placebo-controlled population).[1,2]
STUDY DESIGN: *Integrated summary of efficacy of two Phase 3, randomized, placebo-controlled studies of 847 (MEASURE UP 1) and 836 (MEASURE UP 2) adult and adolescent (≥12 years of age) patients with moderate to severe AD. Patients were randomized 1:1:1 to RINVOQ® 15 mg (n=281 and 276) or 30 mg (n=285 and 282) QD monotherapy, or placebo (n=281 and 278). At Week 16, patients entered a blinded extension with no placebo control and patients were aware they were on treatment but blinded to dose. Co-primary endpoints were EASI 75 & vIGA-AD 0/1 at Week 16, ITT [NRI-C].[1,2] **ABBREVIATIONS: AD:** atopic dermatitis; **EASI:** eczema activity and severity index; **ITT:** intent-to-treat population; **NRI-C:** non-responder imputation incorporating multiple imputations to handle missing data due to coronavirus disease 2019 (COVID-19); **NRS:** numerical rating scale; **QD:** once daily ; **vIGA-AD 0/1:** validated Investigator's Global Assessment for atopic dermatitis 0 or 1 response. **REFERENCES: 1.** RINVOQ® (upadacitinib) Summary of Product Characteristics – Latest version. **2.** Simpson EL, et al. Poster presented at the Dermatology Education Foundation (DEF) Essential Resource Meeting (DERM2021), 5-8 August 2021.

▽ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the SmPC for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets: Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg of upadacitinib / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets: Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg of upadacitinib. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM**: RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets: Prolonged-release tablet. Purple 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a15' / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets: Red 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a30'. **Therapeutic indications:** Rheumatoid arthritis: RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. Psoriatic arthritis: RINVOQ is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more DMARDs. RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. Ankylosing spondylitis: RINVOQ is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy. Atopic dermatitis: RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy. **Posology and method of administration:** Treatment with upadacitinib should be initiated and supervised by physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which upadacitinib is indicated. Posology: Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients with ankylosing spondylitis who have shown no clinical response after 16 weeks of treatment. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks. Atopic dermatitis: *Adults*: The recommended dose of upadacitinib is 15 mg or 30 mg once daily based on individual patient presentation. • A dose of 30 mg once daily may be appropriate for patients with high disease burden. • A dose of 30 mg once daily may be appropriate for patients with an inadequate response to 15 mg once daily. • The lowest effective dose for maintenance should be considered. For patients ≥ 65 years of age, the recommended dose is 15 mg once daily. *Adolescents (from 12 to 17 years of age)*: The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily for adolescents weighing at least 30 kg. *Concomitant topical therapies*: Upadacitinib can be used with or without topical corticosteroids. Topical calcineurin inhibitors may be used for sensitive areas such as the face, neck, and intertriginous and genital areas. Consideration should be given to discontinuing upadacitinib treatment in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit after 12 weeks of treatment. Dose initiation: Treatment should not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) that is < 0.5 x 10^9 cells/L, an absolute neutrophil count (ANC) that is < 1 x 10^9 cells/L or who have haemoglobin (Hb) levels that are < 8 g/dL (see sections 4.4 and 4.8 of the SmPC). *Dose interruption*: Treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled. Interruption of dosing may be needed for management of laboratory abnormalities as described in Table 1. **Table Laboratory measures and monitoring guidance** (Laboratory measure/ Action /Monitoring guidance)**:** • *Absolute Neutrophil Count (ANC)* / Treatment should be interrupted if ANC is < 1 x 10^9 cells/L and may be restarted once ANC returns above this value / Evaluate at baseline and then no later than 12 weeks after initiation of treatment. Thereafter evaluate according to individual patient management. • *Absolute Lymphocyte Count (ALC)* / Treatment should be interrupted if ALC is < 0.5 x 10^9 cells/L and may be restarted once ALC returns above this value / Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. • *Haemoglobin (Hb)* / Treatment should be interrupted if Hb is < 8 g/dL and may be restarted once Hb returns above this value / Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. • *Hepatic transaminases* / Treatment should be temporarily interrupted if drug-induced liver injury is suspected / Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. • *Lipids* / Patients should be managed according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia / 12 weeks after initiation of treatment and thereafter according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia. Special populations: Elderly: For atopic dermatitis, doses higher than 15 mg once daily are not recommended in patients aged 65 years and older (see Section 4.8 of the SmPC). There are limited data in patients aged 75 years and older. *Renal impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. There are limited data on the use of upadacitinib in subjects with severe renal impairment (see section 5.2 of the SmPC). Upadacitinib 15 mg once daily should be used with caution in patients with severe renal impairment. Upadacitinib 30 mg once daily is not recommended for patients with severe renal impairment. The use of upadacitinib has not been studied in subjects with end stage renal disease. *Hepatic impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). Upadacitinib should not be used in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment (see section 4.3 of the SmPC). Paediatric population: The safety and efficacy of RINVOQ in children with atopic dermatitis below the age of 12 years have not been established. No data are available. No clinical exposure data are available in adolescents < 40 kg (see section 5.2 of the SmPC). The safety and efficacy of RINVOQ in children and adolescents with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. Method of administration: RINVOQ is to be taken orally once daily with or without food and may be taken at any time of the day. Tablets should be swallowed whole and should not be split, crushed, or chewed in order to ensure the entire dose is delivered correctly. **Contraindications**: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. Active tuberculosis (TB) or active serious infections (see section 4.4 of the SmPC). Severe hepatic impairment (see section 4.2 of the SmPC). Pregnancy (see section 4.6 of the SmPC). **Undesirable effects**: Summary of the safety profile: In the placebo-controlled clinical trials for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, the most commonly reported adverse reactions (≥ 2% of patients in at least one of the indications with the highest rate among indications presented) with upadacitinib 15 mg were upper respiratory tract infections (19.5%), blood creatine phosphokinase (CPK) increased (8.6%), alanine transaminase increased (4.3%), bronchitis (3.9%), nausea (3.5%), cough (2.2%), aspartate transaminase increased (2.2%), and hypercholesterolaemia (2.2%). In the placebo-controlled atopic dermatitis clinical trials, the most commonly reported adverse reactions (≥ 2% of patients) with upadacitinib 15 mg or 30 mg were upper respiratory tract infection (25.4%), acne (15.1%), herpes simplex (8.4%), headache (6.3%), CPK increased (5.5%), cough (3.2%), folliculitis (3.2%), abdominal pain (2.9%), nausea (2.7%), neutropenia (2.3%), pyrexia (2.1%), and influenza (2.1%). The most common serious adverse reactions were serious infections (see section 4.4 of the SmPC). The safety profile of upadacitinib with long-term treatment was generally similar to the safety profile during the placebo-controlled period across indications. Tabulated list of adverse reactions: The following list of adverse reactions is based on experience from clinical studies. The frequency of adverse reactions listed below is defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100). The frequencies in Table 2 are based on the higher of the rates for adverse reactions reported with RINVOQ 15 mg in rheumatologic disease and atopic dermatitis clinical trials, or RINVOQ 30 mg in atopic dermatitis clinical trials. When notable differences in frequency were observed between indications, these are presented in the footnotes below the table. **Table Adverse reactions:** • *Infections and infestations:* Very common: Upper respiratory tract infections (URTI)[a] - Common: Bronchitis[a], Herpes zoster, Herpes simplex[a], Folliculitis, Influenza - Uncommon: Pneumonia, Oral candidiasis, diverticulitis. • *Blood and lymphatic system disorders:* Common: Anaemia, Neutropaenia. • *Metabolism and nutrition disorders:* Common: Hypercholesterolaemia[a] – Uncommon: Hypertriglyceridaemia. • *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Common: Cough. • *Gastrointestinal disorders:* Common: Abdominal pain[a], Nausea. • *Skin and subcutaneous tissue disorders:* Very Common: Acne[a] Common: Urticaria[a] • *General disorders and administration site conditions:* Common: Fatigue, Pyrexia • *Investigations:* Common: Blood CPK increased, ALT increased [b], AST increased[b], Weight increased. • *Nervous system disorders:* Common: Headache. [a] Presented as grouped term - [b] In atopic dermatitis trials, the frequency of bronchitis, hypercholesterolaemia, ALT increased, and AST increased was uncommon - In rheumatologic disease trials, the frequency was common for acne and uncommon for urticaria. **Description of selected adverse reactions:** *Rheumatoid arthritis*: ***Infections***: In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 27.4% compared to 20.9% in the placebo group. In methotrexate (MTX)-controlled studies, the frequency of infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group was 19.5% compared to 24.0% in the MTX group. The overall long-term rate of infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies (2,630 patients) was 93.7 events per 100 patient-years. In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of serious infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 1.2% compared to 0.6% in the placebo group. In MTX-controlled studies, the frequency of serious infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group was 0.6% compared to 0.4% in the MTX group. The overall long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 3.8 events per 100 patient-years. The most common serious infection was pneumonia. The rate of serious infections remained stable with long-term exposure. ***Opportunistic infections (excluding tuberculosis)***: In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of opportunistic infections over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 0.5% compared to 0.3% in the placebo group. In MTX-controlled studies, there were no cases of opportunistic infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group and 0.2% in the MTX group. The overall long-term rate of opportunistic infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 0.6 events per 100 patient-years. The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 3.7 events per 100 patient-years. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious. ***Hepatic transaminase elevations***: In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) elevations ≥ 3 x upper limit of normal (ULN) in at least one measurement were observed in 2.1% and 1.5% of patients treated with upadacitinib 15 mg, compared to 1.5% and 0.7%, respectively, of patients treated with placebo. Most cases of hepatic transaminase elevations were asymptomatic and transient. In MTX-controlled studies, for up to 12/14 weeks, ALT and AST elevations ≥ 3 x ULN in at least one measurement were observed in 0.8% and 0.4% of patients treated with upadacitinib 15 mg, compared to 1.9% and 0.9%, respectively, of patients treated with MTX. The pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained stable over time including in long term extension studies. ***Lipid elevations***: Upadacitinib 15 mg treatment was associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and HDL cholesterol. There was no change in the LDL/HDL ratio. Elevations were observed at 2 to 4 weeks of treatment and remained stable with longer-term treatment. Among patients in the controlled studies with baseline values below the specified limits, the following frequencies of patients were observed to shift to above the specified limits on at least one occasion during 12/14 weeks (including patients who had an isolated elevated value): Total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 62% vs. 31%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 42% vs. 19%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. HDL cholesterol ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 89% vs. 61%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. Triglycerides ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 25% vs. 15%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. ***Creatine phosphokinase***: In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, increases in CPK values were observed. CPK elevations > 5 x upper limit of normal (ULN) were reported in 1.0% and 0.3% of patients over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. Most elevations > 5 x ULN were transient and did not require treatment discontinuation. Mean CPK values increased by 4 weeks with a mean increase of 60 U/L at 12 weeks and then remained stable at an increased value thereafter including with extended therapy. ***Neutropaenia***: In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, decreases in neutrophil counts below 1 x 10^9 cells/L in at least one measurement occurred in 1.1% and < 0.1% of patients in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. In clinical studies, treatment was interrupted in response to ANC < 1 x 10^9 cells (see section 4.2 of the SmPC). Mean neutrophil counts decreased over 4 to 8 weeks. The decreases in neutrophil counts remained stable at a lower value than baseline over time including with extended therapy. *Psoriatic arthritis*: Overall, the safety profile observed in patients with active psoriatic arthritis treated with upadacitinib 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis. A higher rate of serious infections (2.6 events per 100 patient years and 1.3 events per 100 patient years, respectively) and hepatic transaminase elevations (ALT elevations Grade 3 and higher rates 1.4% and 0.4%, respectively) was observed in patients treated with upadacitinib in combination with MTX therapy compared to patients treated with monotherapy. *Ankylosing spondylitis*: Overall, the safety profile observed in patients with active ankylosing spondylitis treated with upadacitinib 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis. No new safety findings were identified. *Atopic dermatitis*: *Infections:* In the placebo-controlled period of the clinical studies, the frequency of infection over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 39% and 43% compared to 30% in the placebo group, respectively. The long-term rate of infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 98.5 and 109.6 events per 100 patient-years, respectively. In placebo-controlled clinical studies, the frequency of serious infection over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.8% and 0.4% compared to 0.6% in the placebo group, respectively. The long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 2.3 and 2.8 events per 100 patient-years, respectively. *Opportunistic infections (excluding tuberculosis):* In the placebo-controlled period of the clinical studies, all opportunistic infections (excluding TB and herpes zoster) reported were eczema *herpeticum*. The frequency of eczema *herpeticum* over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.7% and 0.8% compared to 0.4% in the placebo group, respectively. The long-term rate of eczema *herpeticum* for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 1.6 and 1.8 events per 100 patient-years, respectively. One case of esophageal candidiasis was reported with upadacitinib 30 mg. The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 3.5 and 5.2 events per 100 patient-years, respectively. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious. *Laboratory abnormalities:* Dose-dependent changes in ALT increased and/or AST increased (≥ 3 x ULN), lipid parameters, CPK values (> 5 x ULN), and neutropenia (ANC < 1 x 10^9 cells/L) associated with upadacitinib treatment were similar to what was observed in the rheumatologic disease clinical studies. Small increases in LDL cholesterol were observed after week 16 in atopic dermatitis studies. Elderly: Based on limited data in atopic dermatitis patients aged 65 years and older, there was a higher rate of overall adverse reactions-with the upadacitinib 30 mg dose compared to the 15 mg dose. Paediatric population: A total of 343 adolescents aged 12 to 17 years with atopic dermatitis were treated in the Phase 3 studies, of which 167 were exposed to 15 mg. The safety profile for upadacitinib 15 mg in adolescents was similar to that in adults. The safety and efficacy of the 30 mg dose in adolescents are still being investigated. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/19/1404/001 - EU/1/19/1404/005. **On prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT**: 12/2021. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

AbbVie sa/nv - BE-RNQD-210070 (v1.0) – Jan 2022.

abbvie

Humour

Nora Hamzawi

Nora Hamzawi est une humoriste, comédienne et chroniqueuse française. Elle s'est lancée sur scène en 2009, et depuis, alterne les spectacles, les chroniques radio et les rôles d'actrice. Ainsi, elle est de retour avec son nouveau spectacle! Avec une étonnante lucidité, elle exagère les interrogations d'une trentenaire. En effet, maternité, crises de couple, épanouissement social et sexuel… tout y passe avec autodérision et amusement!

Jeudi 24 novembre 2022 au CHAPITO du CASINO 2OOO de Mondorf-les-Bains - Ouverture des portes à 19h - Spectacle à 20h - Tarif : A partir de 32 € - www.casino2000.lu

Concert

One Night of Queen

Producteur depuis plus de 30 ans, Richard Walter présente aujourd'hui son nouveau concept: le Concert Extraordinaire!

Une palette d'artistes au talent unique et des spectacles époustouflants de vérité, qui permettront à toutes les générations de revivre à l'identique l'ambiance et l'énergie exceptionnelle des concerts de ces groupes légendaires des années 70, qui ont marqué l'histoire de la musique à tout jamais. Il en est ainsi de *Queen*, icône parmi les icônes et de son chanteur charismatique, Freddie Mercury.

Pour revivre les concerts du mythique groupe *Queen*, qui de mieux que *Gary Mullen and The Works* pour réincarner l'inoubliable Freddie Mercury dans son show intitulé *One Night of Queen!*

One Night of Queen est le spectacle hommage rendu à *Queen* le plus authentique et le plus impressionnant qui n'ait jamais été présenté sur scène avec ses tubes rock les plus légendaires.

Durant deux heures, ce show fascinant présente plus de 20 mégatubes des «Rois du Rock»: *Bohemian rhapsody, A kind of magic, Under pressure, One vision, Somebody to love, I want to break free...*

Dans un show d'une qualité extraordinaire, Gary Mullen est véritablement la réincarnation vocale et physique de Freddie Mercury. Avec son groupe *The Works*, il réussit l'incroyable pari de ressusciter la magie, la force et la virtuosité du groupe mythique *Queen*.

Mercredi 10 janvier 2023 à 20h au Galaxie d'Amnéville.

© Alexandre Moulard

Plein air

Theaterplage

Le projet de revitalisation et d'animation de la place du Théâtre «Theaterplage» aura de nouveau lieu cet été 2022.

Un grand bac à sable de 350 m² avec des transats et des parasols de toutes couleurs, un terrain de pétanque, diverses plantes ainsi qu'une décoration colorée avec des fanions et des guirlandes lumineuses feront le bonheur des petits et grands visiteurs. Pour compléter l'offre, des chalets pour le catering seront également installés.

Cela donne un petit air de vacances sympathique à Luxembourg Ville.

Du 8 juillet au 11 septembre 2022 Place du Théâtre de Luxembourg Ville.

JUILLET 2022

Mercredi 13 juillet de 19h à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES - FORMATION MÉDICALE CONTINUE (FMC)

Thème: Roadmap for Translational Cancer Research in Luxembourg: a PNC2 initiative (E)
Orateur: Dr Simone P. Niclou
Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

Vendredi 29 juillet au mardi 2 août
THE 24TH INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE

Lieu: Montréal, Canada - Info: www.aids2022.org

AOÛT 2022

Vendredi 26 au lundi 29 août
ESC CONGRESS

Lieu: Barcelone, Espagne
Info: www.escardio.org

Mercredi 31 août au dimanche 4 septembre
22ÈME CONGRÈS INTERNATIONAL BALINT

Lieu: Bruxelles, Belgique - Info: www.balint2022.be

SEPTEMBRE 2022

Dimanche 4 au mardi 6 septembre
ERS INTERNATIONAL CONGRESS

Lieu: Barcelone, Espagne
Info: www.ersnet.org

Vendredi 9 au mardi 13 septembre
ESMO CONGRESS

Lieu: Paris Expo Porte de Versailles, 1 Pl. de la Porte de Versailles, 75015 Paris, France
Info: www.esmo.org

Lundi 19 septembre au vendredi 23 septembre
EASD 58TH ANNUAL MEETING

Lieu: Stockholm, Suède
Info: www.easd.org

Mercredi 28 septembre de 17h30 à 18h30
COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: The link between physical and mental fatigue
Orateur: Prof. Bart Roelands, PhD - Vrije Universiteit Brussel (BE)
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'COQUE – Loc A, 2 rue Léon Hengen, 1745 Luxembourg
Info: www.liroms.lu

OCTOBRE 2022

Lundi 10 octobre au dimanche 16 octobre
SEMAINE DE LA SANTÉ MENTALE

Lieu: Centre d'Information et de Prévention de la Ligue, 75 Rue de Mamer, 8081 Bertrange
Info: www.semainesantementale.lu

Jeudi 13 octobre au samedi 15 octobre
WAC 2022

Lieu: Hilton Istanbul Bomonti Hotel & Conference Center, Istanbul, Turquie
Info: www.wacistanbul.com

Vendredi 14 octobre
COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: IOC Colloquium
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'COQUE - Loc A, 2 rue Léon Hengen, 1745 Luxembourg
Info: www.liroms.lu

Jeudi 20 octobre et samedi 21 octobre
BHRM 2022

Lieu: Sheraton Hotel Brussels Airport, Bruxelles, Belgique
Info: www.semainesantementale.lu

Avez-vous trouvé l'erreur dans ce dessin?

Envoyez-nous un petit mail à **concours@semper.lu** et dites-nous ce que vous avez repéré…
…nous avons de chouettes surprises à offrir aux plus réactifs ou inventifs d'entre vous !

Les gagnants seront recontactés par mail à la rentrée. Bonnes vacances à toutes et tous.

N°148 JUILLET 2022
Semper LUXEMBOURG
MADE IN 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
sstauner@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
Dr A.M. Bilas, Dr C. Bieva, Dr I. Catala, Dr H. Kugener

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

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance 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 <1x10⁹ 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 nausées (3,5 %), l'infection 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[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures. - **Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Zona, pneumonie. • ***Affections hématologiques et du système lymphatique:* Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Neutropénie. • ***Troubles du métabolisme et de la nutrition:* Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Hypercholestérolémie. • ***Affections du système nerveux:* Fréquence[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses. • ***Affections gastro-intestinales:* Fréquence[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Nausées. • ***Investigations:*** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang. • [a]Fréquence basée sur la période pré-secours 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 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 LTE), 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 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 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.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen, Belgium **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:** 12/2021.

*Diminution du score partiel de Mayo et des niveaux de CRP par rapport aux valeurs de base de la semaine 2.[2]
#Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (3,5 %), une infection des voies respiratoires supérieures (LSI, 3,3 %), une infection des voies urinaires (IVU, 1,7 %) et des vertiges (1,2 %). **Références : 1.** RCP Jyseleca®; **2.** EPAR Jyseleca® Décembre 2021. **Abréviations : JAK:** Janus Kinase; **RCH:** Rectocolite Hémorragique.

LU-UC-JY-202201-00001 - 03/2022

30 x 100 mg **€ 966,00** • 90 x 100 mg **€ 2 498,65**
30 x 200 mg **€ 966,00** • 90 x 200 mg **€ 2 498,65**

APPROBATION EMA
MAINTENANT REMBOURSÉ

Traitement de RCH en toute simplicité

Jyseleca® filgotinib

Inhibiteur préférentiel de JAK1[1]

Efficacité rapide et maintenue*[1,2]

1x/jour Voie orale[1]

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]

Galápagos

Jyseleca, Galapagos and the Galapagos logo are registered trademarks of Galapagos NV. © 2022 Galapagos NV. All rights reserved.

XELJANZ®

(tofacitinib citrate)

210528 - May 2021

Pfizer