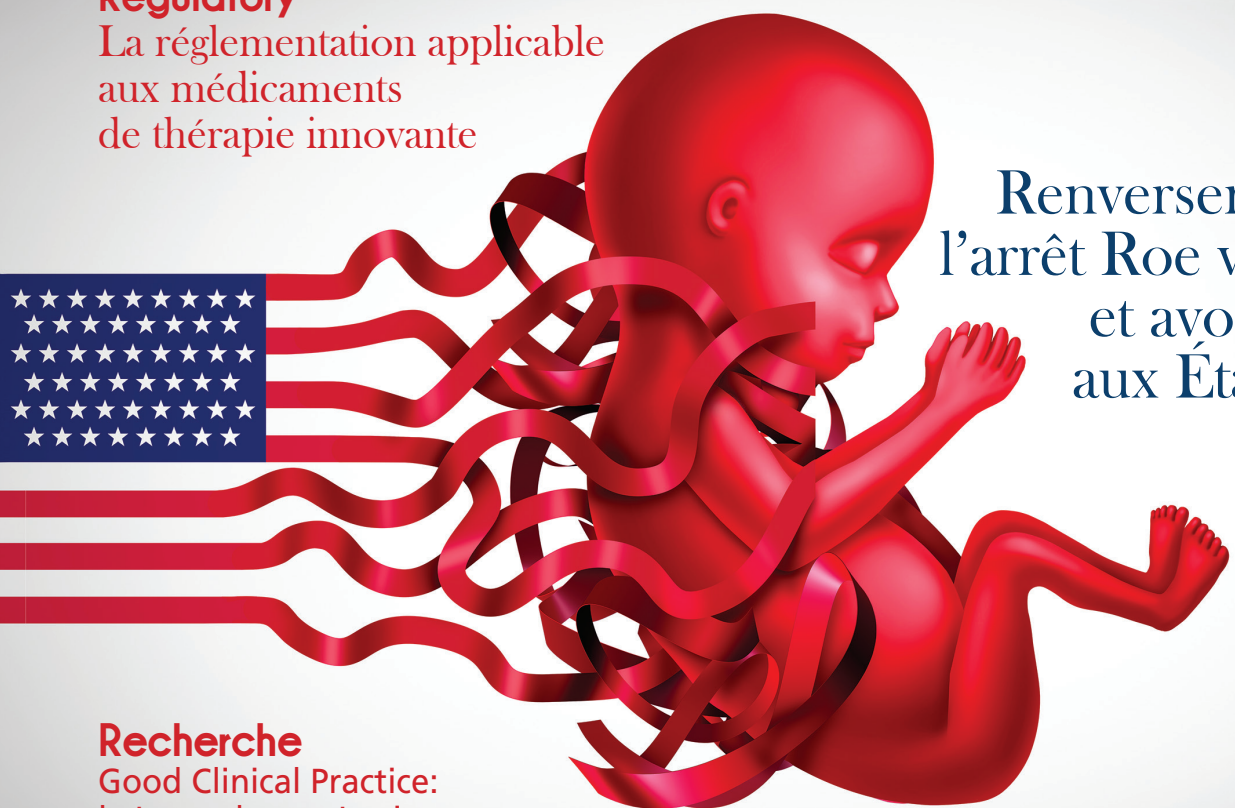
N°149 - SEPTEMBRE 2022

Semper LUXEMBOURG

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Regulatory
La réglementation applicable aux médicaments de thérapie innovante



Renversement de l'arrêt Roe v. Wade et avortement aux États-Unis

Recherche
Good Clinical Practice: le Luxembourg Institute of Health s'engage

COVID long: un syndrome post-infectieux comme les autres?

CAS CLINIQUE
Le hoquet permanent

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE
Galien et son trépan

ÉVASION
City-trip nordique à Tallinn et Helsinki

ASCO, ESMO, EAU, EHA 2022...
Un florilège estival des nouveautés en oncologie

NILEMDO® (acide bempédoïque)

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

Dénomination du médicament : **NILEMDO** 180 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative** : Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque. Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique** : Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques** : **NILEMDO** est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) ou - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose recommandée de **NILEMDO** est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NILEMDO** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque **NILEMDO** est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de ChildPugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.4 du RCP). Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de **NILEMDO** chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications** : - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Le profil de sécurité de l'acide bempédoïque a été étudié dans 4 études cliniques contrôlées de phase 3 (N=3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines (2 études ; n=3 008) et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses (2 études ; n=613). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), la douleur aux extrémités (3,1 %) et l'anémie (2,5 %). Davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés suite à la prise d'acide bempédoïque sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie : fréquent - Diminution des taux d'hémoglobine : peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte : fréquent - Hyperuricémie[a] : fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase : fréquent - Augmentation des taux d'alanine aminotransférase : peu fréquent - Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique : peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Extrémités douloureuses : fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Créatinine sanguine augmentée : peu fréquent - Urée sanguine augmentée : peu fréquent - Débit de filtration glomérulaire diminué : peu fréquent. ([a]L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin) Description de certains effets indésirables : Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations (≥ 3× LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Augmentation des taux sériques d'acide urique : Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP). Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL (47,6 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédoïque à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4 du RCP). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Il a été démontré que l'acide bempédoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL (4,4 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observées sous acide bempédoïque à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NILEMDO**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Diminution des taux d'hémoglobine : Des diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Patients âgés : Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou 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, France Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/20/1425. **Date de mise à jour du texte** : 12/2020. **Médicament soumis à prescription médicale**. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

NUSTENDI® (acide bempédoïque et ézétimibe)

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

Dénomination du médicament : **NUSTENDI** 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative** : Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque et 10 mg d'ézétimibe. Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RPC. **Forme pharmaceutique** : Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques** : **NUSTENDI** est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimibe (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) ; - en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ézétimibe seul ; - chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédoïque et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose recommandée de **NUSTENDI** est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires : L'administration de **NUSTENDI** doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NUSTENDI** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque **NUSTENDI** est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de ChildPugh). Le traitement par **NUSTENDI** n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ézétimibe (voir rubrique 4.4 du RCP). Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de **NUSTENDI** chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications** : - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). - L'administration conjointe de **NUSTENDI** et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. En cas d'administration concomitante de **NUSTENDI** avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés suite à la prise de **NUSTENDI** sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédoïque ou d'ézétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour **NUSTENDI**. Effets indésirables observés sous **NUSTENDI** : Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie, Diminution des taux d'hémoglobine – Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperuricémie[a] , Perte d'appétit – Fréquent. Affections du système nerveux : Étourdissements, Maux de tête – Fréquent. Affections vasculaires : Hypertension – Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux – Fréquent. Affections gastro-intestinales : Constipation, Diarrhée, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite – Fréquent. Affections hépatobiliaires : Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique[b] – Fréquent. Affections musculosquelettiques et systémiques : Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleur dans les extrémités, Arthralgie – Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation de la créatininémie – Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue, Asthénie – Fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédoïque : Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte – Fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase – Fréquent, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase - Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine, Réduction du taux de filtration glomérulaire - Peu fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe : Affections hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopénie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques : Dépression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux : Paresthésie[c] - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent, Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite, Cholélithiase, Cholécystite - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit[c] - Peu fréquent, Érythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK – Fréquent ; Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire[c] - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques, Douleurs, Œdème périphérique[c] - Peu fréquent. [a]L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation des taux d'acide urique. [b]Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. [c]Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine.Description de certains effets indésirables : Augmentation des taux sériques d'acide urique : **NUSTENDI** augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédoïque (voir rubrique 4.5 du RCP). Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (35,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous **NUSTENDI** à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous **NUSTENDI**. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN (voir rubrique 4.4 du RCP). Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : **NUSTENDI** augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous **NUSTENDI** à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NUSTENDI**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) ≥ 3× LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par **NUSTENDI**, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédoïque, l'incidence des élévations (≥ 3× LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutive (≥ 3× ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance - Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou 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 - Lien 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**: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/20/1424. **Date de mise à jour du texte** : 02/2021. **Médicament soumis à prescription médicale**. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

NOUVEAU
ADD ON

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

Malgré le traitement par les thérapies hypolipidémiantes disponibles, jusqu'à 80 % des patients n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019.[1-3]

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

NILEMDO® apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**.**[6-9]

NUSTENDI® apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 38 %**.†[10]

De plus, dans les études cliniques, **NILEMDO®** et **NUSTENDI®** ont généralement été bien tolérés.[4,5]

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez **NILEMDO®** ou **NUSTENDI®** en une prise orale journalière.

▼ NILEMDO® (acide bempédoïque)

▼ NUSTENDI® (acide bempédoïque et ézétimibe)

Add on to take back control

Daiichi-Sankyo

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

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

**vs placebo en plus des statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres traitements hypolipidémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.[6] Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.[7,9]

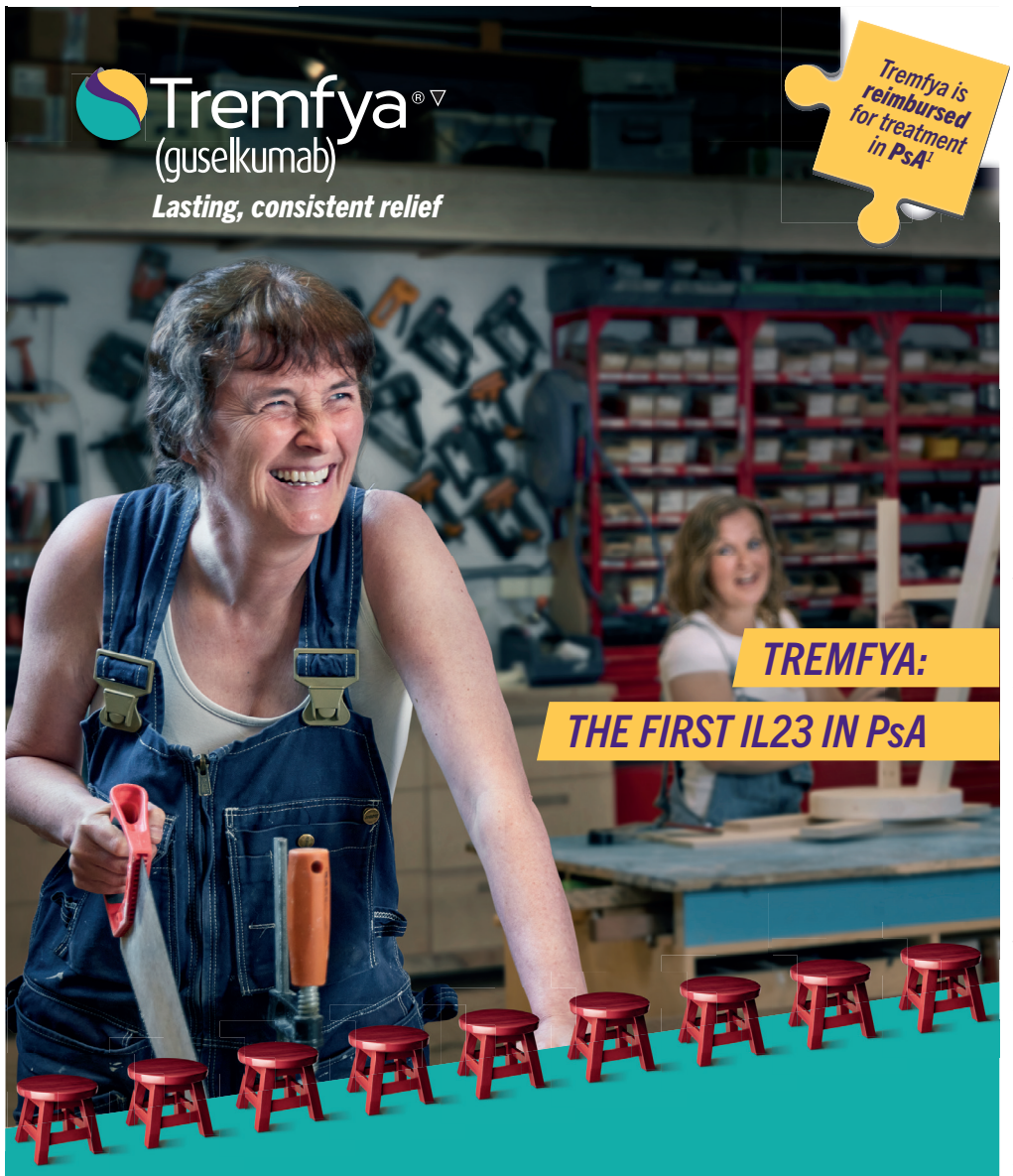
†vs placebo en plus des statines à la dose maximale tolérée.[10]

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

▼ 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.*

	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				



Tremfya is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. Tremfya is indicated in the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients, alone or in combination with methotrexate, who have had an inadequate response or have been intolerant to a prior disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy.

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get.

1. SmPC Tremfya.

janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

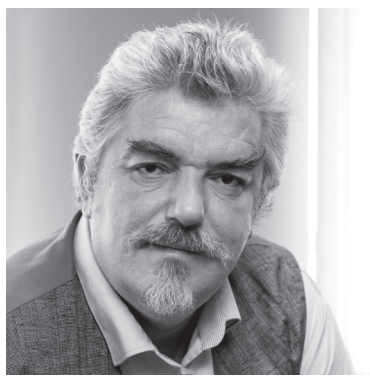
Téléphone: 0800 93 377 **E-mail:** janssen@jacbe.jnj.com **Internet:** www.janssen.com/belgium

©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

Edito



USA et Europe: états de la désunion

En nous faisant prendre conscience de la fragilité de la protection du droit à l'avortement, la Cour suprême des Etats-Unis nous rappelle que rien n'est jamais acquis, et que des certitudes vieilles de cinquante ans peuvent être balayées du revers de manches de quelques juges.

Ceci nous renvoie aussi à la réalité d'Etats-Unis qui, parfois, le sont si peu. Au XXIe siècle, de profondes différences de sensibilité subsistent entre le nord et le sud, entre les côtes et l'Amérique profonde. Au sein d'une Amérique éclatée, ces divergences internes furent manifestes durant la gestion de la pandémie de Covid-19, ou encore lorsque les plus de 37% des Texans se disent rêver éveillés à leur Texit, s'il faut en croire un sondage mené par l'université du Texas (*of course*) en avril de cette année.

Mais nous le savons mieux que quiconque, au vu des diversités - politiques, culturelles, religieuses ou simplement de tempérament - qui sont la réalité de l'Union européenne. Car si l'Union fut d'une utilité certaine en matière de santé lors de la pandémie de Covid-19, plus elle s'immiscera dans des considérations autres qu'économiques (et la santé en fait partie) et douanières, plus elle sera incapable de parler d'une seule voix sur le plan diplomatique et géostratégique.

Et l'on aboutit ainsi au paradoxe par lequel, en s'élargissant, l'Union européenne est devenue de plus en plus transparente dans le monde.

...

Edito

...

Où l'on reparle d'Ursula von der Leyen

Hélas, la majorité de nos dirigeants européens souffrent d'une amnésie politique, qui les amène périodiquement à suivre aveuglément les politiques internationales de l'Oncle Sam ou Papy Joe, guidées pourtant par des intérêts foncièrement différents. Quelques heures avant de rédiger ces lignes, je lisais l'hommage de la présidente non élue de la Commission européenne à Mikhaïl Gorbatchev, saluant «un dirigeant digne de confiance et respecté, qui a joué un rôle crucial pour mettre fin à la guerre froide (...) un héritage que nous n'oublierons pas». Que diable ne s'en était-elle pas inspirée avant d'engager toute l'Europe dans des sanctions à l'encontre de la Russie, dont les victimes seront au final les citoyens européens.

Le drame de l'Europe est la disparition des hommes et femmes d'Etat. Avec Gorbatchev, décédait l'un des derniers chefs d'Etat de premier plan en fonction à l'époque de l'Union Soviétique. Un dirigeant qui, s'il ne partageait pas souvent les visions du maître actuel du Kremlin, aurait certainement conseillé aux pays européens d'avoir l'intelligence diplomatique de ne pas s'attaquer de front à un grand pays, après être resté sourd à ses griefs.

Mais l'histoire reste un perpétuel balancier. La plus grande victime de la politique - ou devrais-je écrire l'apolitique - européenne est l'Allemagne, désénergisée d'abord par les verts puis par l'Europe, alors que son industrie a le plus grand besoin d'énergie. C'est pourquoi je fais le pari que nos voisins ne mettront pas leurs usines au chômage dans l'attente du gaz de schiste américain. Et que, ironie du sort, l'Allemagne pourrait ainsi oeuvrer à cette nouvelle chute du mur que sera l'apaisement de notre inefficace guerre froide monétaire.

Par pragmatisme économique et politique.

Dr Eric Mertens

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

Colophon en page 66

▼ 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 < 1 x 10^9 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 10^9 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 %), les sensations vertigineuses (1,2 %) et la lymphopénie (1,0%). *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* **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, Infection des voies respiratoires supérieures **Fréquence[a]:** Fréquent **Effet indésirable:** Zona, Pneumonie **Fréquence[a]:** Peu fréquent • *Affections hématologiques et du système lymphatique* **Effet indésirable:** Lymphopénie **Fréquence[a]:** Fréquent **Effet indésirable:** Neutropénie **Fréquence[a]:** Peu fréquent • *Troubles du métabolisme et de la nutrition* **Effet indésirable:** Hypercholestérolémie **Fréquence[a]:** Peu fréquent • *Affections du système nerveux* **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses **Fréquence[a]:** Fréquent • *Affections gastro-intestinales* **Effet indésirable:** Nausées **Fréquence[a]:** Fréquent • *Investigations* **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang **Fréquence[a]:** Peu fréquent [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. Phosphate sérique Des diminutions généralement légères, transitoires ou intermittentes et dose-dépendantes des taux de phosphate sérique sont survenues au cours du traitement par filgotinib et se sont résolues sans arrêt du traitement. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), des valeurs de phosphate sérique inférieures à 2,2 mg/dL (limite inférieure à la normale) ont été rapportées chez 5,3 % et 3,8 % des sujets recevant respectivement 200 mg et 100 mg de filgotinib ; aucune valeur inférieure à 1,0 mg/dL n'a été rapportée. Dans les études cliniques de phase III contrôlées versus placebo pendant 12 semaines en association avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2), des taux de phosphate sérique inférieurs à 2,2 mg/dL ont été rapportés respectivement chez 1,6 %, 3,1 % et 2,4 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. *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. Le TIAE global du zona dans l'ensemble des sept études cliniques de phase II et III (2 267 et 1 647 patients au total pour 200 mg et 100 mg, respectivement) était de 1,6 et 1,1 par 100 PAE dans le groupe 200 mg et le groupe 100 mg, respectivement. *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. Dans l'étude d'extension à long terme FINCH 4, 1 530 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour et 1 199 patients ont reçu du filgotinib 100 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 1,5 an. 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:** 06/2022.

[a]Diminution du score partiel de Mayo et des niveaux de CRP par rapport aux valeurs de base de la semaine 2.[2]

[b]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 %), des vertiges (1,2 %) et la lymphopénie (1,0%).

Références : 1. RCP Jyseleca®; **2.** EPAR Jyseleca®. **Abréviations : JAK:** Janus Kinase; **RCH:** Rectocolite Hémorragique.

LU-UC-JY-202208-00010 - 08/2022

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**

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.

▼ 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.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Reagila 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg de cariprazine **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie: La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la posologie. *Relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine:* Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine. *Relais de cariprazine par un autre antipsychotique:* Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ. Population spéciale. *Insuffisance rénale:* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] ≥ 30 ml/min et < 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. *Insuffisance hépatique:* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. *Personnes âgées:* Les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de la cariprazine 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: Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. Liste des effets indésirables: Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. ***Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie.*** **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Anémie, Éosinophilie. Rare: Neutropénie. **Affections du système immunitaire:** Rare: Hypersensibilité. **Affections endocriniennes:** Peu fréquent: TSH (thyréostimuline) sanguine diminuée. Rare: Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: Prise de poids, Perte de l'appétit, Augmentation de l'appétit, Dyslipidémie. Peu fréquent: Natrémie anormale, Élévation de la glycémie, Diabète. **Affections psychiatriques:** Fréquent: Troubles du sommeil[1], Anxiété. Peu fréquent: Comportement suicidaire, Délire, Dépression, Baisse de la libido, Augmentation de la libido, Dysfonction érectile. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: Akathisie[2], Parkinsonisme[3]. Fréquent: Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie[4], Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux[5]. Peu fréquent: Léthargie, Dysesthésie, Dyskinésie[6], Dyskinésie tardive. Rare: Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée: Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires:** Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Irritation oculaire, Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle. Rare: Photophobie, Cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertige. **Affections cardiaques:** Fréquent: Tachyarythmie. Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradyarythmie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardio-gramme, Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires:** Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Nausées, Constipation, Vomissements. Peu fréquent: Reflux gastrooesophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires:** Fréquent: Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculosquelettiques et systémiques:** Fréquent: Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périnatales:** Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveauné. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. [1]Troubles du sommeil : insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. [2]Akathisie : akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatiences. [3]Parkinsonisme : akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. [4]Dystonie: blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. [5]Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux : trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabelle anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. [6]Dyskinésie : choréoathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance : Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615. E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1209/001-040 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06/2018

REAGILA® GELUL. 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • **1x21**	**€ 70.31**
REAGILA® GELUL. 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • **1x98**	**€ 293.23**

NOUVEAU AU LUXEMBOURG | **REMBOURSÉ À 80%**

REAGILA®▼

CARIPRAZINE

REAGILA® offre pour les patients adultes souffrant de schizophrénie.[6]:

- Une **efficacité prouvée** pour le **traitement** des **symptômes positifs et négatifs**.[1-4]
- Une **amélioration cliniquement** significative du fonctionnement **comparé à la risperidone**.[5]
- Un **bon profil de sécurité**[6]

21 gélules : disponible en 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

98 gélules : disponible en 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

Références : 1. Kane JM et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73 **2.** Earley W et al. Schizophr Res. 2018 Feb;204:282-288 **3.** Durgam S et al. Schizophr Res. 2014;152:450-457 **4.** Durgam S et al. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582 **5.** Nemeth G et al. Lancet 2017; 389:1103-13 **6.** RCP Reagila®, dernière version

E.R.: Recordati SRL - Av. du Bourgemestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette - 2021/026/RecBE- janvier - Date d'approbation du matériel: 01/2021

RECORDATI

Sommaire

13

FLASH

Spiolto® RESPIMAT®, plus sain pour notre planète, plus simple pour vos patients

15

ACTU

Et si le COVID long n'était qu'un syndrome post-infectieux comme les autres?

19

TOUR D'HORIZON

ASCO, ESMO, EAU, EHA 2022...
Un florilège estival des nouveautés en oncologie

30

PUBLI-REPORTAGE

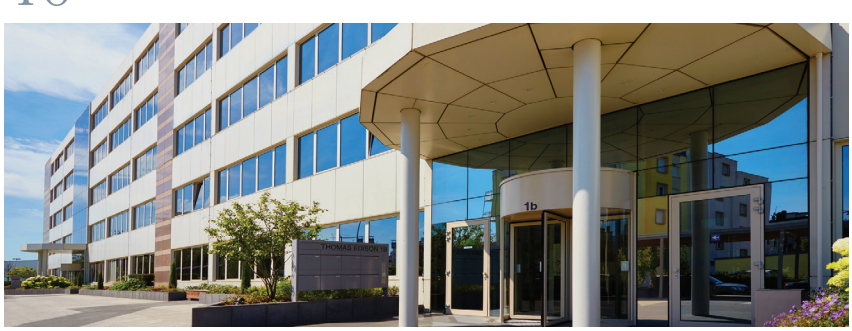
Pr François Hervé
Hypertrophie bénigne de la prostate: de la physiopathologie au traitement

34

REGULATORY

La réglementation applicable aux médicaments de thérapie innovante

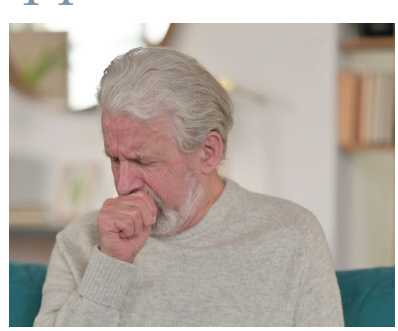
40



RECHERCHE

Le Luxembourg Institute of Health s'engage dans les Good Clinical Practice

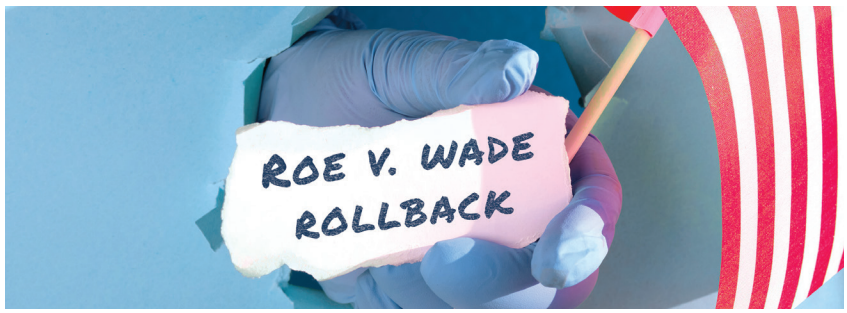
44



CAS CLINIQUE

Sans doute va-t-il cesser… ce hoquet permanent

52



DROIT ET MÉDECINE .....

Tout comprendre sur le renversement de l'arrêt Roe v. Wade et l'avortement aux États-Unis

56

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE .....

Galien et son trépan

58

EVASION .....

City-trip nordique à Tallinn et Helsinki

60

EVASION .....

La Réserve Ramatuelle, hôtel, Spa et villas

63

SORTIES .....

Châteaux du Luxembourg, théâtre d'objets et cabaret

64

AGENDA .....

66

CARTOON .....

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**

WORLDLINE

Payconiq sur votre terminal

Simple, rapide et sans contact, offrez à vos patients une expérience de paiement de nouvelle génération.

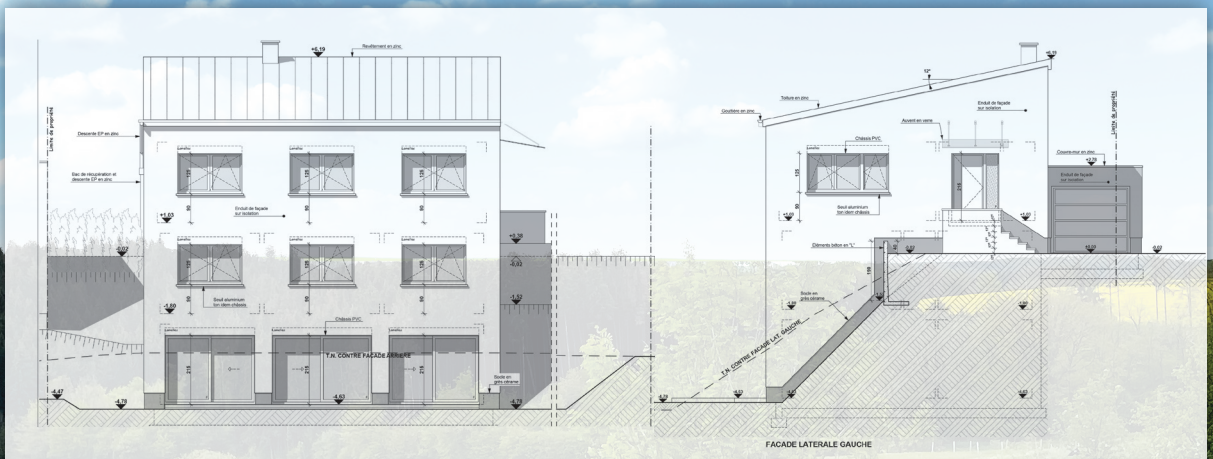
Toutes vos transactions électroniques sont centralisées sur votre terminal et traitées par Worldline, votre interlocuteur unique.

Comme de nombreux autres professionnels de la santé, acceptez Payconiq sans plus attendre :
worldline.com/merchant-services/payconiq-lu

Digital Payments
for a Trusted World

Terrain à bâtir à Wolwelange

- Avec plans adaptables 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
- Règlement communal autorisant un logement annexe intégré et/ou bureau de maximum 40 m²
- Jardin excellemment orienté avec vue sur une très belle vallée
- Accès rapide aux grands axes routiers

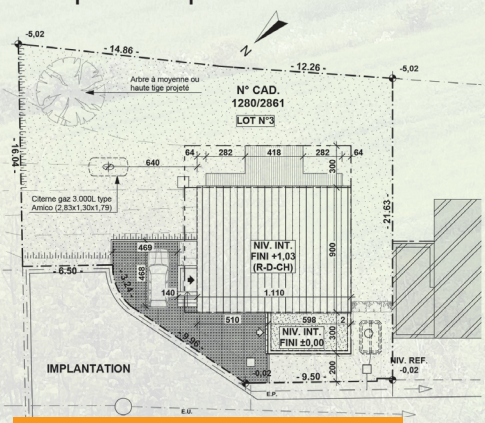


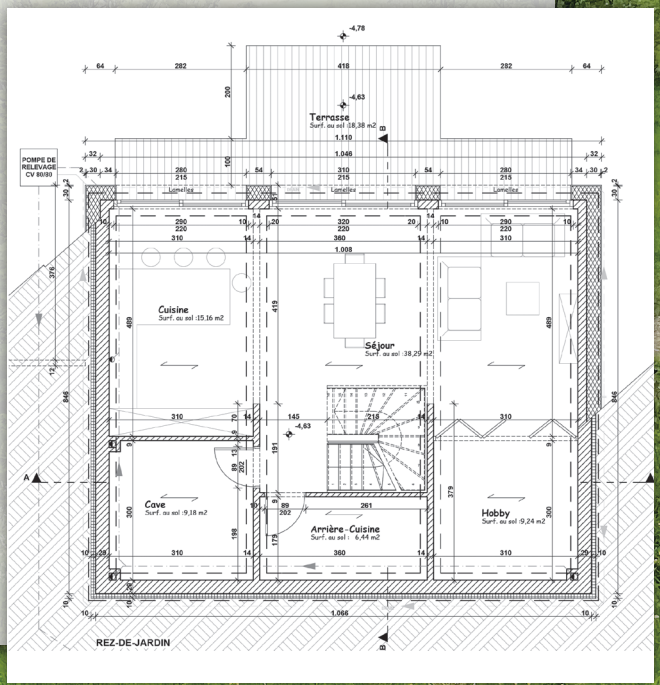
A voir sans tarder!

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





Contact: immo@dsb.lu

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

Spiolto® RESPIMAT®, plus sain pour notre planète[2], plus simple pour vos patients[1]

Environ 10 millions de tonnes de plastique sont rejetées en mer chaque année[3]. Ces déchets représentent une menace permanente pour notre écosystème marin: on estime que 50% des tortues de mer auraient déjà ingéré du plastique[4]. Et pourtant, la plupart des inhalateurs sont utilisés un mois seulement puis jetés[2]. 630 millions de puffers (pMDIs) sont utilisés par an dans le monde, ces inhalateurs contribuent à la production de déchets et ont une empreinte carbone comparable à celle d'une grande ville comme Paris![2]

Quelle différence pour l'environnement avec RESPIMAT® réutilisable?

Dans un monde où les océans sont remplis de plastique et la pollution atmosphérique est de plus en plus visible à l'œil nu, Boehringer Ingelheim a décidé d'agir[5]. C'est pourquoi, en 2019, nos équipes ont développé le **RESPIMAT® réutilisable**, le seul inhalateur à **brume douce, sans gaz propulseur![1]**

Le passage au RESPIMAT® réutilisable pourrait conduire à **7,5 millions d'inhalateurs** et à **4700 tonnes d'émission carbone** en moins[2].

Vous savez sans doute qu'il existe de nombreux inhalateurs pour la BPCO. Mais saviez-vous que ces inhalateurs ne sont pas tous égaux en ce qui concerne leur impact environnemental?[2]

La plupart des inhalateurs doivent être remplacés tous les mois[2]. Le RESPIMAT® réutilisable permet à un seul patient d'**économiser jusqu'à 10 inhalateurs par an.**

RESPIMAT® prend soin de vos patients et de notre planète[6]

Soucieux du développement durable ainsi que des patients, Boehringer Ingelheim a développé une solution prenant en considération les besoins des patients.

En effet, le RESPIMAT® réutilisable possède des caractéristiques permettant une **utilisation simple et intuitive**[1,8,9]: cartouche interchangeable, indicateur de dose amélioré*, meilleure prise en main* pour un usage quotidien, assemblage facile et système de détachement automatique de la cartouche (une fois vide).

Vos patients souffrant de BPCO peuvent bénéficier de cette fonction améliorée par rapport au dispositif jetable[13].

Saviez-vous qu'environ **40% des patients n'ont pas la capacité inspiratoire nécessaire** pour utiliser leur inhalateur?[12] Le Respimat® réutilisable permet d'amener le traitement **en profondeur dans les voies aériennes** inférieures quelle que soit la capacité inspiratoire des patients[8-11].

Le RESPIMAT® réutilisable c'est…

- 71% d'empreinte carbone en moins[6]*
- Moins de déchets
- Réutilisable jusqu'à 6 cartouches. Soit 2 inhalateurs par an et par patient au lieu de 12 en moyenne[1,2]
- Pas de gaz propulseur[2]

De nombreuses maladies respiratoires sont aggravées ou même causées par la pollution atmosphérique[14]: en prenant soin de nous-même et de notre environnement, nous pouvons ouvrir la voie à un avenir plus brillant et durable. C'est pourquoi la protection de notre planète est au cœur de toutes les activités de Boehringer Ingelheim[5].

Merci de vous mettre au vert avec nous!

Références au verso

Communiqué de Boehringer Ingelheim

NOUVEAU: Spiolto® RESPIMAT® pour 6 mois c'est maintenant!

La famille Spiolto® RESPIMAT® s'agrandit! Elle accueille un **nouveau pack de 3 cartouches** (sans inhalateur). Ce pack se combine à la prescription habituelle de 3 mois et permet à vos patients de recevoir 6 mois de traitement sans avoir besoin de changer d'inhalateur.

Cette nouvelle présentation s'inscrit dans la lignée de nos initiatives pour proposer, à notre échelle, des **solutions innovantes** pour **vos patients** et pour **notre planète**[5].

Références:
1. 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.
3. Landrigan PJ, et al. Annals of Global Health. 2020; 86(1): 151, 1–64.
4. Wilcox, C., et al. Sci Rep 8, 12536 (2018).
5.Boehringer Ingelheim renforce ses engagements en faveur de l'environnement pour 2030 | boehringer-ingelheim.fr (consulté le 10/08/2022)
6. Haensel M et al. Adv. Ther. 2019.
7. Respimat re-usable wins Pharmapack Eco-Design Award | Boehringer Ingelheim (boehringer-ingelheim.com) (consulté le 10/08/2022)
8.Anderson P. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006; 1:251-9
9. Ciciliani AM et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:1565–1577
10. Zierenberg B. J Aerosol Med. 1999;12(suppl 1):S19-S24.
11. Mahler DA, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Aug 28;16:2455-2465. PMID: 34511891; PMCID: PMC8414074.
12. Ghosh et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14: 585–595
13. RCP Spiolto
14. Jiang XQ, Mei XD, Feng D. Air pollution and chronic airway diseases: what should people know and do? J Thorac Dis. 2016;8(1):E31-40.
Abbréviations:
pMDIs: pressurised metered dose inhalter
BPCO: Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
*Par rapport au Respimat® jetable

Prix public	
SPIOLTO® RESPIMAT® SOL.INHAL.PRESS. 1*1 CARTOUCHE 30 DOSES + 1*1 INHALATEUR	47,37 €
SPIOLTO® RESPIMAT® SOL.INHAL.PRESS. 1*3 CARTOUCHES 30 DOSES + 1*1 INHALATEUR	124,16 €
SPIOLTO® RESPIMAT® SOL.INHAL.PRESS. 1*3 CARTOUCHES 30 DOSES	122,98 €

CNS d'Gesondheetskeess – Liste positive des médicaments – 01/08/2022

▼ 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-oesophagien **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-oedème (oedème 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 **Effet indésirable** Douleurs dorsales[1] **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Gonflement articulaire **Fréquence** Rare **Classe de systèmes d'organes Affections du rein et des voies urinaires Effet indésirable** Rétention urinaire **Fréquence** Rare **Effet indésirable** Infection urinaire **Fréquence** Rare **Effet 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 β2-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.

Et si le COVID long n'était qu'un syndrome post-infectieux comme les autres?

Dans les suites des premières vagues d'infections à SRAS-CoV-2, des premiers cas de «COVID long» ont été décrits[1,2,3,4]. Par leur présentation clinique, ils rappelaient des affections post-infectieuses déjà connues comme c'est le cas dans les suites des mononucléoses infectieuses, du chikungunya ou de la dengue.

Dr Isabelle Catala

D'où l'idée de Jan Choutka et coll. (Prague) de proposer dans *Nature Medicine*[5] une revue exhaustive (208 références!) de la littérature sur les syndromes post-infectieux dont la physiopathologie reste encore très peu connue mais qui pourraient bénéficier des recherches dans le domaine mises en place du fait de la multiplicité des cas actuels et à venir, puisque désormais on sait que la planète va vivre avec le SRAS-CoV-2 pour les prochaines années.

Depuis un siècle des syndromes post-infectieux ont été décrits avec des virus et des bactéries et un protozoaire: poliomyélite, dengue, chikungunya, Ébola, varicelle, grippe H1N1, West Nile virus, Ross River virus, coxsackie B (des entérovirus, par exemple), virus d'Epstein-Barr (EBV mononucléose), SARS-CoV, fièvre Q, Borrelia sp. (Maladie de Lyme), Giardia lamblia (giardase). Comment des pathogènes aussi différents peuvent être à l'origine de symptômes proches?

Choutka et coll. détaillent les signes cliniques communs à tous ces «syndromes post-infectieux» (SPI), qui peuvent survenir de façon continue ou par poussées: altération de l'état général, épuisement rapide et parfois durable à l'exercice, fatigue chronique, non soulagée par le sommeil, symptômes dysautonomiques (par exemple, sueurs, hypotension, troubles digestifs, palpitations, troubles de l'érection, constipation ou diarrhée, sécheresse oculaire, etc.), symptômes neurocognitifs avec une sensation de «brouillard mental», symptômes pseudo-grippaux (arthralgies et myalgies), irritabilité, sautes d'humeur, voire état dépressif. Ce sont les femmes qui sont plus souvent affectées que les hommes et généralement les signes surviennent dans les suites d'une affection initiale peu ou moyennement grave.

Certaines formes cliniques propres sont décrites après une infection par un agent à tropisme particulier: perte du goût et de l'odorat en post-COVID, arthralgies post-chikingunya, symptômes digestifs post-giardase, uvéite post-Ebola…

Le syndrome de fatigue chronique, modèle du genre

Choutka et coll. détaillent avant tout le «syndrome de fatigue chronique» qui, pour eux, représente l'archétype du syndrome post-infectieux. Les patients souffrant d'un syndrome de fatigue

chronique (SFC) se plaignent principalement d'un état de fatigue inhabituelle, prolongée, et qui n'est pas soulagée par le sommeil («sommeil non réparateur»). Cet état de fatigue est associé à d'autres symptômes d'allure neurologique, principalement neurocognitifs et neurovégétatifs: difficultés de concentration, troubles de l'attention et de la mémoire à court terme; sur le plan neurovégétatif, les patients présentent très souvent une intolérance à la position debout, parfois des troubles du transit et/ou urinaires.

Les troubles du sommeil sont quasiment toujours présents. Les patients signalent également très souvent des douleurs, mal systématisées, compatibles avec les critères d'une fibromyalgie, ainsi que des céphalées d'allure tensionnelle. Sont également mis en avant des symptômes évoquant plus une pathologie infectieuse, tels qu'une odynophagie, des adénopathies douloureuses ou une sensation de perte de la régulation thermique avec des sensations de «chaud/froid». L'ensemble du tableau est aggravé par les efforts, de sorte que toute activité, que ce soit physique ou intellectuelle devient difficile.

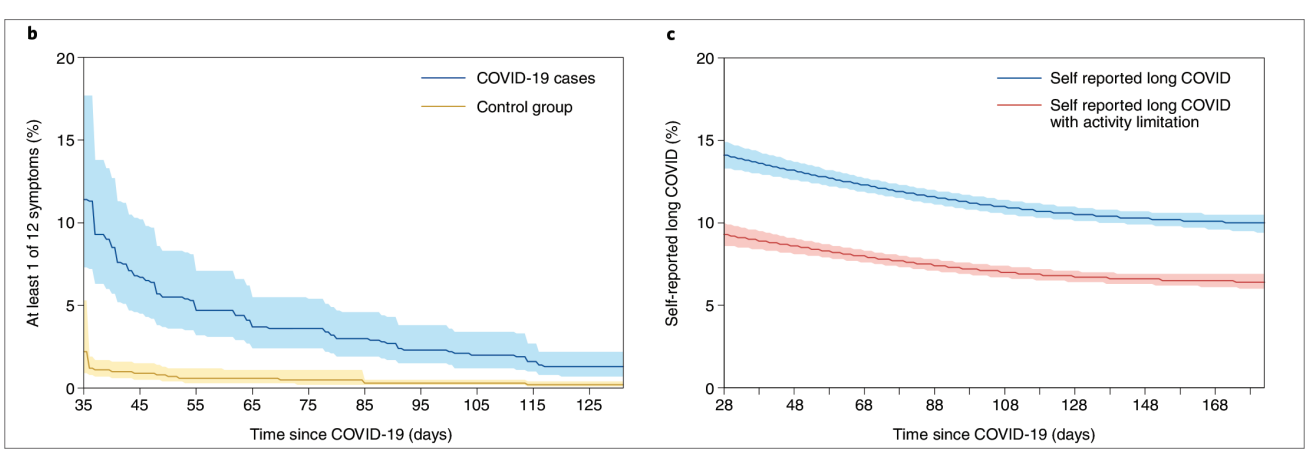
Du fait de la proximité des signes cliniques du syndrome de fatigue chronique et du COVID long, les premiers questionnaires d'évaluation de cette nouvelle affection ont été dérivés des outils déjà utilisés pour le SFC: critères Fudaka CDC 2014, critères ICC 2011 pour l'encéphalomyélite myalgique, critères IOM de l'intolérance systémique à l'effort… En octobre 2021, l'OMS a proposé une définition consensuelle du COVID long dont les symptômes les plus habituels ont été recensés: asthénie, essoufflement ou difficultés respiratoires, problèmes de mémoire, de concentration ou de sommeil, toux persistante, douleurs thoraciques, difficultés d'élocution, douleurs musculaires, perte de l'odorat ou du goût, dépression ou anxiété, fièvre. L'OMS reconnait qu'il est difficile de prévoir la durée des symptômes mais pour les auteurs, il semble que l'incidence des signes diminue avec le temps.

Même si la prévalence des syndromes post-infectieux en général est encore mal connue, il semble que la prévalence du COVID long suit une décroissance proche de celle des autres affections connues. Ainsi, dans les suites d'une mononucléose infectieuse, la prévalence (mesurée à l'aide d'un questionnaire EM modifié) passe de 30-40% après quelques semaines à 8-14% après 6 mois, et à 7-9% après 12 mois. Mais après 2 ans, environ 4% des patients continuent à ressentir des symptômes évocateurs de syndrome post-infectieux.

Au moins 4 hypothèses physio-pathologiques

Quelles seraient les mécanismes physiopathologiques en cause dans cette affection? Choutka et coll. en proposent 4 non exclusifs qui pourraient même être intriqués.

La **première piste** dite «du réservoir infectieux» est fondée sur l'hypothèse de la persistance de l'agent pathogène initialement en cause ou de traces de cet agent (fragments de paroi cellulaire, ARN viral) qui stimuleraient de façon permanente de l'immunité innée non spécifique, voire de l'immunité cellulaire spécifique (lymphocytes B et T). Ces différences réactions pourraient être à l'origine d'une inflammation chronique. Une hypothèse qui repose sur des observations cliniques.
Ainsi, certains patients ayant guéri d'un épisode de fièvre Ébola, gardent des particules d'ARN viral dans le sperme pendant au moins 3 années, avec des signes immunologiques de rechutes asymptomatiques régulières. Cette persistance pourrait expliquer en partie les résurgences d'Ébola observées récemment à partir de patients guéris. Des données similaires ont été publiées avec le virus du Nil occidental dont on retrouve de l'ARN dans les urines jusqu'à 6-7 ans après l'épisode infectieux initial. Dans le COVID long, des traces de nucléocapside et d'ARN viral ont

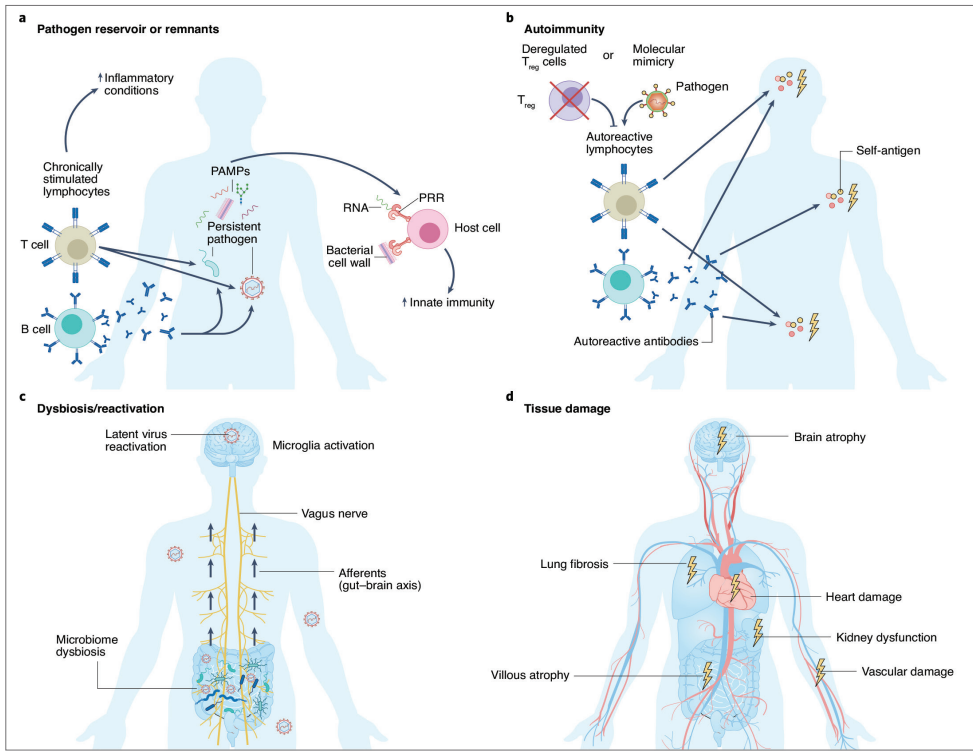


Prévalence d'au moins un des 12 symptômes de COVID long avec le temps (figure b) et prévalence du COVID long auto-déclaré avec ou sans limitation des activités quotidiennes (figure c). D'après Choutka J, Jansari V, Hornig M et al. Unexplained post-acute infection syndromes. Nat Med, May 2022; 911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6

été mises en évidence dans le côlon, l'iléon, l'appendice, le foie, la vésicule biliaire et les ganglions lymphatiques jusqu'à 180 jours après un test PCR nasopharyngé négatif[6].

La **deuxième piste** dite «de l'auto-immunité» repose sur des similarités antigéniques qui existeraient entre les agents infectieux à l'origine de syndrome post-infectieux et certains antigènes cellulaires. Cette hypothèse est également évoquée dans d'autres pathologies: syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques (SEP), lupus érythémateux ou diabète de type 1. Dans le cas de la SEP, des anticorps, identifiés dans le système nerveux central, ciblent une protéine du virus d'Epstein-Barr (EBNA1), mais aussi une protéine impliquée dans l'adhésion entre cellules gliales (GlialCAM).
La piste auto-immune est également suggérée par la plus forte prévalence féminine des syndromes post-infectieux, comme c'est aussi le cas pour les maladies auto-immunes.
Dans le COVID long, l'existence d'auto-anticorps a été signalée par de nombreuses équipes de recherche au cours de la phase aiguë de la maladie. La persistance de ces anticorps au-delà de cette phase initiale n'est pas encore confirmée, même s'il semblerait que des auto-anticorps dirigés contre certains récepteurs cellulaires liés à la protéine G persistent après la fin de la phase aiguë.

La **troisième piste** pathogénique «de la dysbiose» est fondée sur une possible dérégulation du microbiote intestinal, mais aussi du virome (les virus hébergés de manière pérenne), par l'infection ou par la réponse immunitaire induite. Par exemple, les syndromes post-infectieux peuvent s'accompagner de la réactivation d'infections virales latentes (virus d'Epstein-Barr, HSV, CMV).
Par ailleurs, le risque de COVID long semble être majoré en présence de virus d'Epstein-Barr circulants en même temps que le SRAS-CoV-2.
Enfin, la **quatrième piste** pathogénique «des dommages tissulaires» est fondée sur la survenue de lésions durables au niveau de certains organes (par exemple, le cœur, le cerveau, les poumons, les reins, les vaisseaux sanguins, les villosités intestinales ou les articulations) dans les suites de l'infection aigue.
Ces quatre pistes peuvent être complétées par une hypothèse dérivée des données physiopathologiques connues sur le syndrome de fatigue chronique.
L'inflammation chronique fréquente en cas de syndrome post-infectieux pourrait «activer le système immunitaire inné du cerveau par le biais de signaux neuronaux à la fois humoraux et rétrogrades, impliquant largement le nerf vague». Cette neuro-inflammation, et les diverses cytokines sécrétées, pourraient sur-stimuler les zones du cerveau responsables de la baisse des activités consommatrices d'énergie lors de la maladie, créant ainsi un état de fatigue similaire à celui constaté lors de la phase aiguë d'une infection.
D'autres hypothèses sont en cours d'étude et elles pourraient en partie expliquer la fatigue chronique: perturbation des mécanismes de production d'énergie à l'échelle cellulaire (mitochondries), stress oxydatif, canalopathies ioniques ou perturbations de la perfusion cérébrale. ■



Quatre mécanismes physiopathologiques possibles. D'après Choutka J, Jansari V, Hornig M et al. Unexplained post-acute infection syndromes. Nat Med, May 2022; 911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6

Références:
1. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet 397, 220–232 (2021).
2. Sigfrid, L. et al. Long COVID in adults discharged from UK hospitals after COVID-19: a prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. Lancet Reg. Heal. Eur. 8, 100186 (2021).
3. Taquet, M. et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. PLoS Med. 18, e1003773 (2021).
4. Blomberg, B. et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. Nat. Med. 27, 1607–1613 (2021).
5. Choutka J, Jansari V, Hornig M et al. Unexplained post-acute infection syndromes. Nat Med, May 2022; 911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
6. Su, Y. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell 185, 881–895 (2022).

taltz™
(ixekizumab)

olumiant®
(baricitinib) tablets

PP-LI-BE-0010 - January 2022

ASCO, ESMO, EAU, EHA 2022...

Un florilège estival des nouveautés en oncologie

Au programme de ce florilège estival, les nouveautés les plus significatives ou en tout cas susceptibles de changer la pratique quotidienne dans quatre événements majeurs de l'oncologie, l'«American Society of Clinical Oncology» (juin, Chicago), l'«European Society for Medical Oncology» (juillet, Barcelone), l'«European Association of Urology» (juillet, Amsterdam) et l'«European Haematology Association» (juillet, Vienne).

Dr Claude Biéva

Parmi les sujets sélectionnés, le traitement du cancer du sein métastatique HER2 faible avec les résultats impressionnants des anticorps conjugués, une approche pan-tumorale dans les cancers de la vessie, l'utilité d'associer la chimiothérapie à l'immunothérapie dans les cancers bronchiques, le traitement adjuvant du mélanome en stade II, une hormonothérapie de nouvelle génération dans le cancer de la prostate localisé à haut risque traité en néoadjuvant, les cellules CAR-T anti-BCMA qui réussissent leur examen dans le myélome multiple, la plus longue durée de suivi d'un traitement par cellules CAR-T et la triple thérapie dans le cancer pancréatique avancé ou métastatique. Au passage admirez le logo du congrès de l'EAU et retrouvez les 6 indices de l'urologie et de la Hollande!

Cancer du sein

L'étude DESTINY-Breast 04 dans les HER2 faibles

A l'ASCO 2022, la palme de l'essai clinique est revenue à l'étude DESTINY-Breast 04, une phase III randomisée multicentrique ouverte[1], qui montre que le trastuzumab deruxtecan, un anti-HER2 conjugué à une molécule cytotoxique, est supérieur à la chimiothérapie standard chez des patientes présentant un cancer du sein avec une faible expression de HER2, prétraitées par une ou deux lignes de chimiothérapie.
Chez les patientes RH+, la survie sans progression médiane est de 10,1 mois sous T-DXd versus 5,4 mois sous CT (HR = 0,51, p < 0,0001). La survie globale médiane s'établit à 23,9 mois versus 17,5 mois (HR = 0,64, p = 0,0028). Le bénéfice du T-DXd est présent dans tous les sous-groupes y compris dans les tumeurs RH- avec une survie globale médiane de 16,6 mois vs 10,3 mois (HR = 0,63). Sur le plan de la tolérance, les effets secondaires de grades ≥ 3 sont rapportés chez 52,6% des patientes sous T-DXd versus 67,4% sous CT.

La réduction du risque de progression de la maladie et des décès par rapport à la chimiothérapie standard atteint près de 50%.

Pour l'investigateur principal, le Dr Shanu Modi (New York), *«ces résultats devraient changer la pratique quotidienne dans les cancers du sein HER2 faible niveau».*

Une question qu'il faut maintenant se poser est celle du traitement des cancers triple négatifs HR- HER2 faible. Il est sans doute encore trop tôt pour répondre…

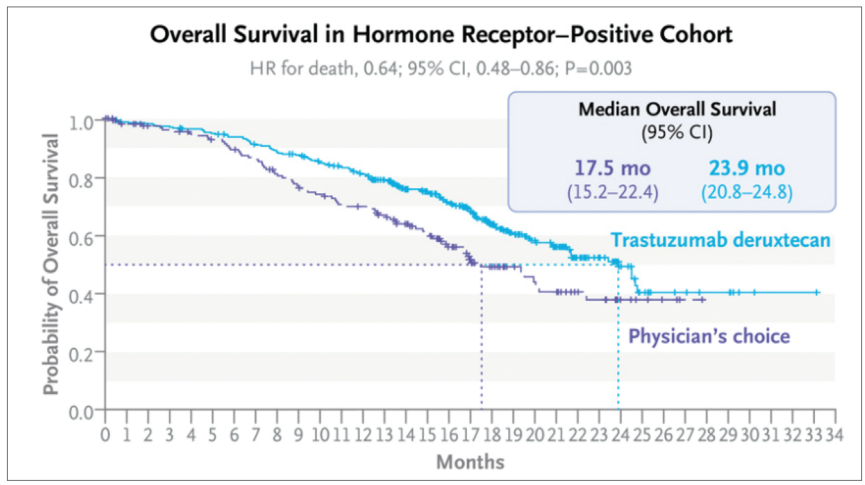
L'étude ASTER chez les > 70 ans

L'étude[2] ASTER 70s a inclus 1.089 patientes de plus de 70 ans, avec un cancer du sein RH+ HER 2-. Elles ont été randomisées selon le score génomique entre hormonothérapie seule (score faible) et hormonothérapie + chimiothérapie (score élevé).

Avec un suivi médian de 6 ans, la différence entre les 2 groupes n'est pas

statistiquement significative en ITT. En revanche, le gain en survie est significatif à 4 ans sous double thérapie en analyse per protocol. Un score génomique élevé prédit une survie globale réduite plus courte.

L'enseignement de cette étude est que les patientes âgées sont susceptibles de répondre à une chimiothérapie adjuvante et que désormais on dispose d'un peu plus d'informations chez les patientes de > 70 ans habituellement exclues des études cliniques. Un travail récompensé par un Award en oncogériatrie.



(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2203690#figures_media)

L'étude ASTRRA dans les RH+ en stade précoce

Dans les tumeurs RH+ en stade précoce, l'étude ASTRRA[3] évalue en traitement adjuvant, le tamoxifène seul vs l'association tamoxifène + goséreline chez des patientes de moins de 45 ans avec des tumeurs de stades I-III, opérées et sous chimiothérapie adjuvante. Avec un suivi supérieur à 9 ans, on observe une nette amélioration de la survie sans maladie sous suppression ovarienne (HR = 0,67), mais sans impact significatif sur la survie globale (HR = 0,78). C'est un schéma à considérer dans les cancers à haut risque de rechute. ■

Références:
1.Modi S, et al. NEJM 2022 et ASCO 2022;#LBA3
2.Brain E. ASCO 2022;#500
3.Baek SY.ASCO 2022;#506

Cancer de la vessie

Une approche pan-tumorale

L'étude RAGNAR[1] montre pour la première fois qu'un inhibiteur de tyrosines kinases pan-FGFR (*Fibroblast Growth Factor Receptor*) pourrait être bénéfique dans le traitement d'une vingtaine de tumeurs à un stade avancé avec mutations et fusions des gènes FGFR 1,2,3,4.

Ces mutations se retrouvent dans des gliomes, des carcinomes urothéliaux, des cancers des voies biliaires et dans une moindre mesure dans des cancers du poumon, du sein, du col de l'utérus.

L'étude a enrôlé 240 patients avec des tumeurs métastatiques ou avancées et mutations de FGFR, non répondantes à des thérapies standards et en progression objectivée.

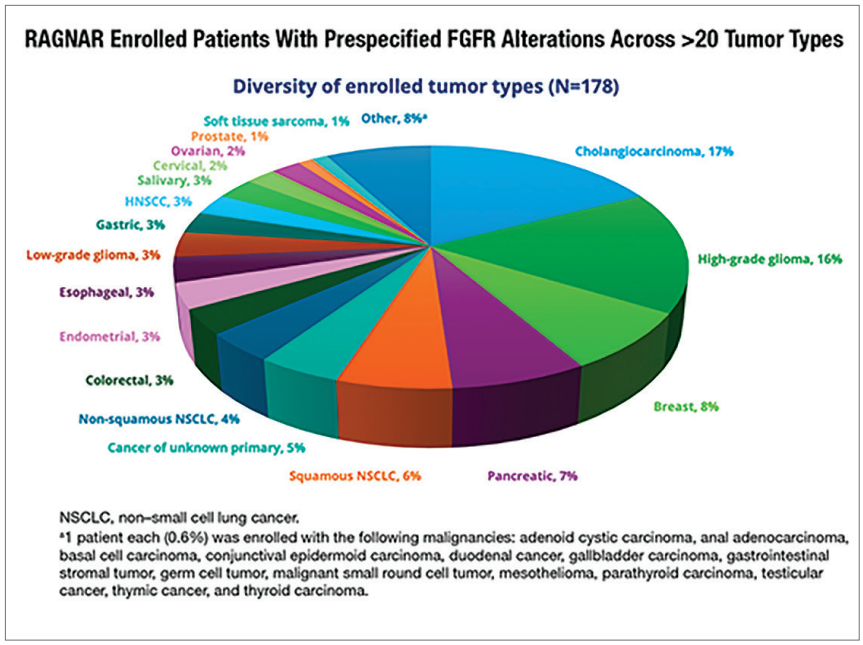
Les patients avaient un âge compris entre 12 et 79 ans, 68,5% avaient des fusions de FGFR et 31,5% des mutations de FGFR; 75,5% des patients avaient des métastases viscérales et 40% d'entre eux avaient déjà reçu au moins 3 types de traitements antérieurs et se trouvaient quasiment en impasse thérapeutique. Tous ont reçu l'erdafitinib, un inhibiteur de tyrosines kinases (ITK) pan-FGFR.

Sur 178 patients analysés, le taux de réponse objective (ORR) atteint

29,2% avec une durée médiane de réponse de 7,1 mois. Les ORR sont respectivement de 100%, 30,8% et 20,7% dans les cancers difficiles à traiter (cancers des glandes salivaires, cancers pancréatiques et glioblastomes de hauts grades).

La survie sans progression est de 5,2 mois et la survie globale de 10,9 mois. Le taux de contrôle de la maladie est de 75,3%. Le profil de sécurité est similaire à ce qui a été observé dans le cancer de la vessie avec 69,1% des patients qui présentent des effets secondaires de grades ≥ 3 gérables, sans interruption ou modification du traitement.

Pour le Dr Loriot, investigateur principal, «*ces données sont préliminaires et devront être confirmées mais elles sont très prometteuses, spécialement pour les cancers difficiles à traiter*».



C'est la première étude qui explore la voie d'une approche thérapeutique pan-tumorale. ■

Référence:
1.Loriot Y, et al. ASCO 2022;#3007

CBNPC avancé PD-L1 ≥ 50%

Immunothérapie ± chimiothérapie?

Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) PD-L1 ≥ 50%, le traitement de première ligne approuvé est une association immunothérapie ± chimiothérapie ± anti-angiogéniques mais il n'a jamais été démontré que la chimiothérapie apportait un bénéfice.

D'où cette analyse poolée de la FDA[1] qui a inclus 12 études cliniques randomisées avec 2 bras, immunothérapie + chimiothérapie (I+C) vs immunothérapie (I) seule. L'objectif est de voir si le bénéfice de la chimiothérapie l'emporte sur la toxicité lorsqu'elle est associée à un inhibiteur de points de contrôles immunitaires chez des patients qui ont un CBNPC avec une expression de PD-L1 ≥ 50%.

L'analyse porte sur 3.189 patients (38% d'âges compris entre 65 et 74 ans, 11% ≥ 75 ans, 66% ECOG PS 0-1) avec un CBNPC (EGFR ou ALK non muté). La survie globale médiane est de 25 mois sous association I+C (n = 455) versus 20,9 mois sous I seule (n = 1.298) (HR = 0,82).

La différence est numériquement en faveur de l'association mais l'intervalle de confiance ne permet pas de conclure à une supériorité. Par contre, la différence en survie sans progression médiane est significative avec 9,6 mois sous I+C versus 7,1 mois sous I seule (HR = 0,69) de même que le taux de réponses objectives qui est de 61% sous I+C versus 43% sous I seule (HR = 1,2).

L'ensemble des sous-groupes analysés tire un bénéfice de l'ajout de la chimiothérapie à l'immunothérapie (ECOG 0-1, non fumeurs ou fumeurs, moins de 65 ans, de 65 ans à 74 ans), hormis les plus de 75 ans pour lesquels le bénéfice n'est pas démontré.

Les données de cette analyse exploratoire montrent que l'ajout de la chimiothérapie à l'immunothérapie est bénéfique, du moins sur la survie sans progression et le taux de réponses objectives, hormis pour les > 75 ans pour lesquels la toxicité est rédhibitoire.

L'étude comporte quelques limitations. Elle est notamment rétrospective avec des mesures de PD-L1 non standardisées dans les différentes études et des patients sous I seule qui ont reçu par la suite de la chimiothérapie.

Pour l'auteur, «*le choix thérapeutique doit être une décision partagée en prenant bien en compte les aspects toxicité et tolérance*». ■

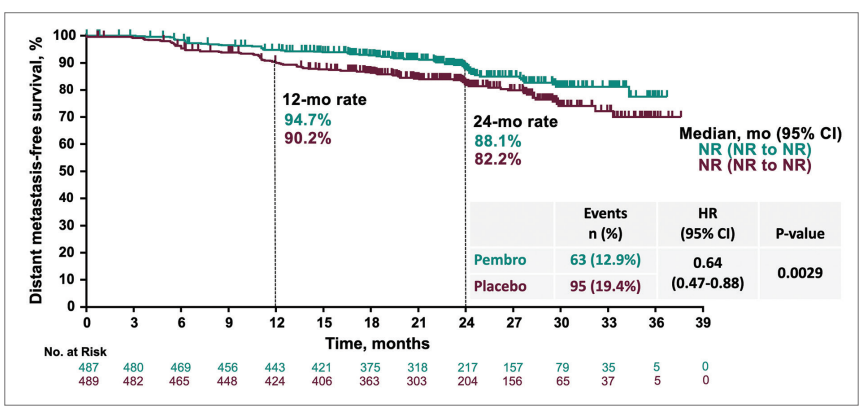
Référence:
1.Akinboro O, et al. ASCO 2022;#9000

Traitement adjuvant du mélanome IIA/IIB

Un anti-PD1 est bénéfique

Aujourd'hui 75% des mélanomes sont diagnostiqués au stade I, 15% au stade II, 7,5% au stade III et 2,5% au stade IV. Les stades IIB et IIC sont connus pour leur risque élevé de récidive (40% en stade IIC) et une mortalité quasi équivalente à celle qu'on retrouve dans les stades IIIA et IIIB. Le traitement est l'exérèse chirurgicale large de la lésion, avec des marges définies selon l'indice de Breslow. Pour diminuer le risque de rechute dans les stades IIIA-IIIB, une immunothérapie par anti-PD1 ou une thérapie ciblée par anti-MEK ou anti-BRAF est proposée en adjuvant sur base des études Keynote-054 et CheckMate 238. Les taux de survie à 5 ans atteignent 93%/83% (IIIA/IIIB) alors qu'ils ne sont que de 87%/82% dans les stades IIA/IIB seulement réséqués. D'où l'idée de traiter les stades IIA/IIB comme les stades IIIA/IIIB.

KEYNOTE-716 (976 patients) est la première étude[1] à avoir montré le bénéfice de l'ajout d'un anti-PD1 en adjuvant dans les stades IIB ou IIC opérés. Avec un suivi médian de 27 mois, le taux de survie sans récidive est de 81,2% sous anti-PD1 vs 72,8% sous placebo avec une durée médiane de 37,2 mois. On observe également moins de première récidive à distance sous anti-PD1 (9% vs 16%) avec notamment moins de localisation pulmonaire (49% vs 73%). Les effets secondaires sont en ligne avec ce qui a déjà été présenté, un peu plus fréquent sous anti-PD1 avec une asthénie (21%), un prurit (25%), une hypothyroïdie (16%) et 16% d'arrêt de traitement vs 2% sous placebo. Ces résultats ont été décrits comme susceptibles de changer la pratique quotidienne. Une autre étude avec un anti-PD1 différent est en cours.



Dans les mélanomes de stades III opérables, un patient sur 2 peut récidiver en dépit d'un traitement adjuvant. D'où l'intérêt du néoadjuvant avec 2 inhibiteurs de points de contrôles immunitaires testés dans l'étude PRADO[2] avec analyse du ganglion index pour décider d'un curage ou d'un traitement adjuvant. Sur cette base, le taux de réponses pathologiques majeures est de 61% dont 49% de réponses complètes et 12% de réponses quasi complètes. Le taux de survie sans récidive à 2 ans atteint 93% (64% pour les patients avec une réponse pathologique partielle). Ces résultats plaident globalement pour un traitement adjuvant post curage pour les patients en réponse pathologique partielle et non répondeurs au traitement néo-adjuvant. ■

Références:
1.Long GV. ASCO 2022;#LBA9500
2.Blank CU. ASCO 2022;#9501

Cancer localisé à haut risque traité en néoadjuvant

Une hormonothérapie de nouvelle génération est-elle intéressante?

Le cancer de la prostate (CP) à haut risque reste un problème préoccupant. Il représente seulement 20% des nouveaux diagnostics de cancers de la prostate mais 75% de la mortalité à 5 ans liée au cancer vient de ce petit groupe. Dans ce contexte, l'hormonothérapie (HT) a été testée en néoadjuvant avant prostatectomie radicale avec pour résultat, un bénéfice en terme de réponse pathologique avec moins d'envahissement ganglionnaire, moins de volume tumoral mais une absence de bénéfice en terme de survie. Toutefois, ces études avaient été réalisées avec des anti-androgènes ou des agonistes LH/RH de première génération et n'avaient pas non plus la puissance statistique pour détecter des différences en survie. Elles étaient de courte durée et les patients présentaient en majorité des cancers de la prostate de risques faibles et intermédiaires.

Dans ce contexte, a été réalisée l'étude ARNEO[1] incluant 84 patients avec un CP à haut risque avec ± 75% ≥ cT3a, 10-15% de cN1, ± 65% ≥ ISUP4, ±25% avec un PSA > 20 ng/mL et avec un risque intermédiaire (cT2b, GS 7, PSA 10-20 ng/mL). Les patients ont été randomisés pour recevoir le

Xtandi enzalutamide

EFFECTIVE TUMOUR CONTROL CAN'T WAIT

START XTANDI™ TO EXTEND SURVIVAL**

XTANDI™ 40 mg
112 film-coated tablets

XTANDI™
has proven efficacy and safety in
mHSPC*, high-risk nmCRPC and mCRPC[1]

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

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

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

*: in combination with androgen deprivation therapy; ** vs ADT + placebo in high-risk nmCRPC[2] and mCRPC[3]; vs ADT + placebo in mHSPC supported by ARCHES data[4]; vs ADT + NSAA in mHSPC supported by ENZAMET data[5].

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

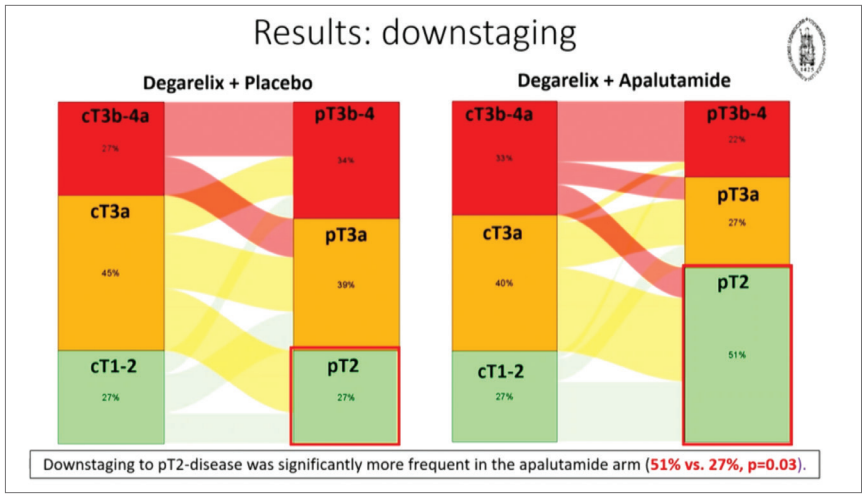
1. SmPC XTANDI™ 05/2022; 2. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–20; 3. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54; 4. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol 2022;40(15):1616-22; 5. Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381(2): 121–31.

Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc.

R.E.: N. van Hassel, Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.
XTD_2022_0088_BE/Last Update July 2022

astellas ONCOLOGY

dégarélix + apalutamide (APA) vs dégarélix + placebo sur une durée de 3 mois. Tous les patients ont bénéficié d'un PSMA-PET/IRM avant traitement et après traitement. Le critère primaire est rencontré avec une MRD de 38% dans le bras APA vs 9% dans le bras placebo (p = 0,002, RR = 4,2). Les volumes tumoraux résiduels médians sont respectivement de 1,7 mL pour le placebo vs 0,48 mL pour l'APA (p < 0,001). En termes de downstaging, on constate sous APA, plus de stade pT2 (51%). Enfin, les patients avec une perte d'expression de PTEN (gène suppresseur de tumeur), ont une probabilité moindre de MRD (11% vs 43%, p = 0,002), ce qui fait de PTEN un biomarqueur prédictif négatif.



Cette étude belge montre qu'une hormonothérapie de nouvelle génération est bénéfique en néoadjuvant dans les cancers de la prostate localisés à haut risque. L'apalutamide ajouté au dégarélix multiplie par 4 le taux de patients avec une maladie résiduelle minimale. L'effet est significatif en terme de downstaging avec plus de stades pT2 sous apalutamide. ■

Référence:
1.Joniau S, et al. EAU 2022;oral session

Myélome multiple en rechute/réfractaire

Des résultats spectaculaires avec les cellules CAR-T anti-BCMA

L'étude multicentrique CARTBCMA-HCB-01 est la première étude[1] européenne académique à montrer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une nouvelle construction de cellules CAR-T ciblant BCMA (B-Cell Maturation Antigen), un antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), exprimé à la surface des plasmocytes tumoraux qui constitue de ce fait une cible thérapeutique intéressante chez des patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire.

C'est un succès inattendu avec des cellules CAR-T que l'on est plus habitué à voir dans les lymphomes diffus à grandes cellules B.

Le taux de survie globale à 16 mois atteint 80% et 53% des patients ne progressent pas. Plus important encore, le taux de réponse globales atteint 100% et 92% des patients évaluables pour la MRD au jour 100 post-infusion, sont MRD négatifs dans la moelle osseuse.

En complément, 24 patients sur 28 ont reçu une deuxième dose de 1,2-3x106 cellules CAR-T/kg au moins 4 mois après la première en l'absence de complications ou de complication sévères.
Parmi ces patients, 7 voient leur réponse s'améliorer. Les effets secondaires sont présents chez plus de 70% des patients. Un syndrome de re-largage de cytokines s'observe chez 87% des patients, gérable par tocilizumab ou corticoïdes, avec aussi des neutropénies (97%), des anémies 85%) et des thrombocytopénies (79%, 70% de grades 3/4). Aucune neurotoxicité reliée au traitement n'a été rapportée.

Pour le Pr Carlos Fernandez De Larrea, «*c'est un vrai espoir. Cette nouvelle construction de cellules CAR-T anti-BCMA s'annonce comme un traitement efficace du myélome multiple en rechute/réfractaire, avec une réponse profonde et durable et un profil de sécurité favorable. Le traitement peut si nécessaire être répété pour améliorer les résultats. Cette stratégie devrait se développer car les options thérapeutiques pour ces patients sont limitées*». ■

> «Cette nouvelle construction de cellules CAR-T anti-BCMA s'annonce comme un traitement efficace du myélome multiple en rechute/réfractaire, avec une réponse profonde et durable et un profil de sécurité favorable.»

Référence:
1.De Larrea F. EHA 2022

Lymphomes à cellules du manteau

La plus longue durée de suivi avec les cellules CAR-T

Dans les lymphomes à cellules du manteau (MCL) en rechute/réfractaire (R/R), les patients traités par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton gardent un mauvais pronostic.

Il était donc justifié d'évaluer l'approche des cellules CAR-T chez ces patients sur base des bons résultats obtenus dans les lymphomes B diffus à grandes cellules R/R.

L'étude[1] ZUMA-2, multicentrique de phase II, a évalué l'efficacité du brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) versus un standard de soins chez des patients avec un MCL R/R.

Aujourd'hui le suivi médian est de 35,6 mois, le plus long jamais décrit dans ce type de lymphome.

Le taux de réponses globales atteint 93% sous KTE-X19 avec 67% des patients traités qui obtiennent une réponse complète. La durée médiane de réponse est de 28,2 mois avec 37% des patients traités qui continuent de répondre.

La survie médiane sans progression et la survie globale médiane sont respectivement de 25,8 mois et 46,6 mois. La MRD (Minimal Residual Disease) a été analysée chez 29 patients: 24/29 sont MRD - à 1 mois et 15/19 sont MRD - à 6 mois.

Chez ces 15 patients MRD - , les médianes pour la durée de réponse, la PFS et la OS ne sont pas atteintes vs 6,1, 7,1 et 27 mois chez les patients MRD+.

Le statut MRD - à 1, 3 et 6 mois, est associé à une réponse durable avec 55%, 71% et 69% des patients qui ont une réponse complète durable.

Les rechutes tardives définies comme apparaissant plus de 24 mois après l'infusion sont rares (n = 3).

Une analyse post-hoc montre que le taux de réponse objective dépend d'un traitement préalable par inhibiteur de BTK.

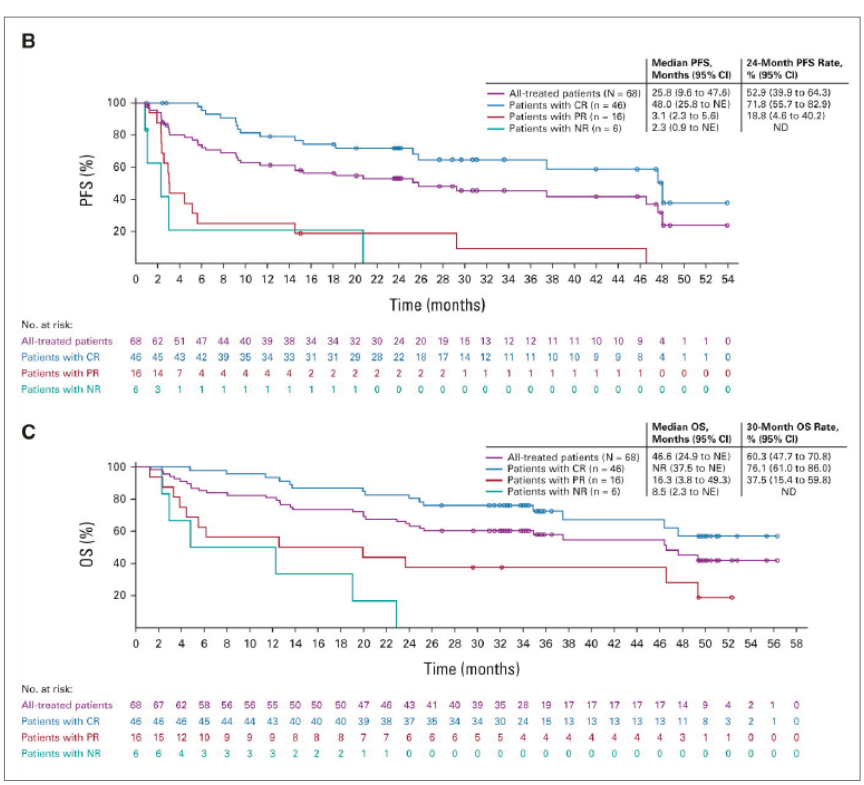
Les réponses sont durables chez 41% des patients traités préalablement par ibrutinib et 44% par acalabrutinib.

Les patients qui ont reçu de la bendamustine dans les 6 mois suivant l'aphérèse ont un taux plus faible de cellules CAR-T que ceux qui ont reçu la bendamustine plus de 6 mois avant l'aphérèse ou chez ceux qui n'ont pas reçu de bendamustine.

Sur le plan de la sécurité d'emploi, aucun nouveau signal n'est enregistré par rapport aux données antérieures. De l'ordre de 3% d'effets secondaires reliés au traitement ont été rapportés depuis l'analyse intermédiaire.

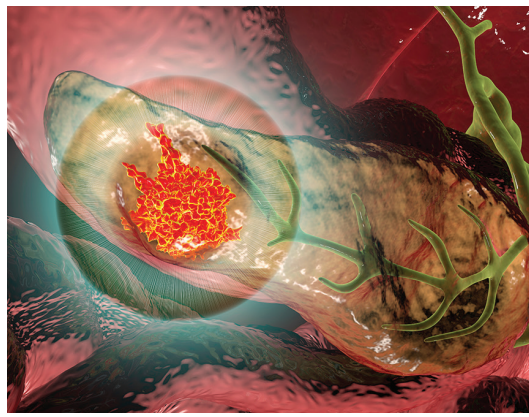
L'effet secondaire le plus fréquent de grade ≥ 3 est la neutropénie (1 patient en grade 3 et 7 patients en grade 4). Deux patients ont présenté des infections sévères de grade 3, pneumonie et infection des voies respiratoires supérieures (n = 1) et influenza (n = 1). On ne note pas de syndrome de relargage des cytokines.

C'est une nouvelle option très prometteuse dans ce type de lymphomes. Pour le Dr Wang, investigateur principal, «*ces résultats sont impressionnants d'autant que la durée de suivi dépasse les 3 ans. Les patients attendent aujourd'hui un traitement qui leur apporte une réponse durable et diminue le risque de rechutes dans un contexte de bonne tolérance*».



Référence:
1.Wang M, et al. ASCO 2022;#7518

Cancer pancréatique avancé ou métastatique



Une triple thérapie fait mieux qu'une bithérapie

L'association nab-paclitaxel + gemcitabine (AG) est reconnue comme un standard de traitement dans les cancers pancréatiques localement avancés ou métastatiques non résécables. En parallèle, le S-1 est un dérivé de la fluoropyrimidine per os qui augmente l'activité anti-tumorale tout en réduisant sa toxicité. Des études pré-cliniques ont montré que l'association AG + S-1 pouvait avoir une action synergique et renforcée de l'activité anti-tumorale. Qu'en est-il dans cette nouvelle étude?

L'étude1 multicentrique, randomisée, en ouvert, a inclus 55 patients naïfs de chimiothérapie. Ils ont été randomisés pour recevoir un protocole AG ou un protocole AS (AG + S-1). Avec une durée médiane de suivi de 8,25 mois, la survie médiane sans progression est de 8,48 mois dans le groupe AS vs 4,37 mois dans le groupe AG. La survie globale médiane s'établit à 10,28 mois dans le groupe AG et n'est pas atteinte dans le groupe AS. Les taux de réponses objectives et les taux de contrôle de la maladie selon RECIST 1.1 sont respectivement de 36% et 84% dans le groupe AS vs 8,3% et 58,33% dans le groupe AG. La plupart des patients améliorent leur qualité de vie sur base du questionnaire EORTC QLQ-C30 sans différence significative entre les deux groupes. Les effets secondaires de grades ≥ 3 sont une augmentation des neutrophiles avec 36% dans le groupe AS vs 16,67% dans le groupe AG, des leucocytes (28% vs 4,17%) et une anémie (8% vs 0%).

Pour l'auteur, l'avantage va au protocole nab-paclitaxel + gemcitabine + S-1 dans l'indication de carcinome pancréatique avancé avec en plus une bonne tolérance. Ces données devront néanmoins être confirmées sur une plus large série de patients. ■

Référence:
1.Akinboro O, et al. ASCO 2022;#9000

Cancer de la prostate en progression

Le rôle maléfique de l'horloge biologique

C'est une contribution majeure qui vient d'être présentée, qui confirme le rôle maléfique que peut jouer notre horloge biologique dans le cancer de la prostate. Une première étude avait déjà montré que CRY-1, un gène de l'horloge biologique, était significativement associé à une progression par un mécanisme d'une redoutable efficacité. Alors que les traitements conventionnels visent à endommager l'ADN des cellules tumorales et provoquer des erreurs dans les mécanismes de réparation, le gène CRY-1 agit en optimisant la réparation de l'ADN tumoral dans des modèles animaux de cancer de la prostate et dans des cultures de cellules tumorales prostatiques. Plus important encore, le taux de CRY-1 s'élève proportionnellement à l'ampleur des dégâts à l'ADN. Ce qui expliquerait pourquoi l'hormonothérapie devient inefficace à des stades avancés.

Aujourd'hui les données se précisent avec ces analyses multiomiques pratiquées sur 56 échantillons de tissus prostatiques[1] collectés chez des patients avec un cancer de la prostate à haut risque, avant et après 3 mois d'une monothérapie par enzalutamide. Les résultats montrent que l'inhibition du récepteur des androgènes confère à la tumeur, un état neuro-endocrine like. Le profil épigénomique montre une re-programmation importante induite par l'enzalutamide du facteur de transcription FOXA-1 qui passe d'une forme inactive à une forme active, laquelle va induire des signaux en faveur de la survie de la cellule tumorale. Ce mécanisme est stimulé par le composant ARNTL (*Aryl hydrocarbon receptor Nuclear Translocator-like protein 1*) ou BMAL1 (*Brain and Muscle ARNT-Like 1*), un gène essentiel à l'horloge circadienne qui code pour des protéines qui régulent le métabolisme. Des taux élevés d'ARNTL sont associés à une progression et l'inactivation de ce gène dans des souris knock-out, réduit fortement la croissance des cellules tumorales. C'est ni plus ni moins un nouveau mécanisme de protection de la cellule tumorale, ce qui fait de ce gène et du CRY-1, deux cibles thérapeutiques de premier plan. ■

Référence:
1.Linder S, et al. Cancer Discov 2022;12:1–24

AVAILABLE IN LUXEMBOURG

Hospital price (excl. VAT)	
Braftovi® 50mg x 28 caps	€ 596,44
Braftovi® 75mg x 42 caps	€ 1269,76

BRAFTOVI® + cetuximab

The first and only treatment approved specifically for patients with *BRAF*^{V600E}-mutant mCRC, who have received prior systemic therapy[1,2]

A BREAKTHROUGH IN **OVERALL SURVIVAL**

from a Phase 3 trial in *BRAF*^{V600E}-mutant mCRC[3]

BRAFTOVI is indicated in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a *BRAF*^{V600E} mutation, who have received prior systemic therapy.

Median OS was 9.3 months for BRAFTOVI® + cetuximab and 5.9 months for the control arm (HR (95% CI): 0.61 (0.48-0.77)). ORR was 19.5% for BRAFTOVI® + cetuximab and 1.8% for the control arm[1,3]

pierrefabre-oncologie.be

References: 1. Braftovi Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament. **2.** Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422. **3.** Tabernero J et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol. 2021;39(4):273-284.

Pierre Fabre Oncology

BRAFTOVI® (encorafenib) capsules

20220284 - CRC- March 2022

Shortened SmPC for Braftovi® 50 mg and 75 mg hard capsules

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Braftovi 50 mg and 74 mg hard capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Braftovi 50 mg hard capsules: Each hard capsule contains 50 mg of encorafenib. Braftovi 75 mg hard capsules: Each hard capsule contains 75 mg of encorafenib. **PHARMACEUTICAL FORM:** Hard capsule (capsule). Braftovi 50 mg hard capsules: Orange opaque cap and flesh opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 50mg" on the body. The length of the capsule is approximately 22 mm. Braftovi 75 mg hard capsules: Flesh coloured opaque cap and white opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 75mg" on the body. The length of the capsule is approximately 23 mm. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Encorafenib is indicated in combination with binimetinib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1). Encorafenib is indicated in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy (see sections 4.4 and 5.1 of full SmPC). **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Encorafenib treatment should be initiated and supervised under the responsibility of a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Posology: *Melanoma:* The recommended dose of encorafenib is 450 mg (six 75 mg capsules) once daily, when used in combination with binimetinib. *Colorectal cancer:* The recommended dose of encorafenib is 300 mg (four 75 mg capsules) once daily, when used in combination with cetuximab. *Dose modification: Melanoma:* The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib. For information on the posology and recommended dose modifications of binimetinib, see section 4.2 of binimetinib SmPC. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib in melanoma indication:** Starting dose: 450 mg once daily- 1st dose reduction: 300 mg once daily- 2nd dose reduction: 200 mg once daily- Subsequent modification: There are limited data for dose reduction to 100 mg once daily. Encorafenib should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 100 mg once daily. Administration of encorafenib at a dose of 450 mg once daily as a single agent is not recommended. If binimetinib is temporarily interrupted, encorafenib should be reduced at 300 mg once daily during the time of binimetinib dose interruption (see section 4.2 of binimetinib Summary of Product Characteristics [SmPC]) as encorafenib is not well tolerated at the dose of 450 mg as a single agent. If binimetinib is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued. If encorafenib is temporarily interrupted, binimetinib should be interrupted. If encorafenib is permanently discontinued, then binimetinib should be discontinued. If treatment-related toxicities occur, then encorafenib and binimetinib should be dose reduced, interrupted or discontinued. Dose modifications are necessary for binimetinib only (adverse reactions primarily related to binimetinib) for the following: retinal pigment epithelial detachment (RPED), retinal vein occlusion (RVO), interstitial lung disease/pneumonitis, cardiac dysfunction, creatine phosphokinase (CK) elevation and rhabdomyolysis, and venous thromboembolism (VTE). If one of these toxicities occurs, see section 4.2 of binimetinib SmPC for dose modification instructions for binimetinib. *Colorectal cancer:* The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib. For information on the posology and recommended dose modifications of cetuximab, see section 4.2 of cetuximab SmPC. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with cetuximab in CRC indication:** Starting dose: 300 mg once daily -1st dose reduction: 225 mg once daily- 2nd dose reduction: 150 mg once daily. If encorafenib is permanently discontinued, cetuximab should be discontinued. If cetuximab is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued. *Melanoma and colorectal cancer: For new primary cutaneous malignancies:* No dose modifications are required for encorafenib. *For new primary non-cutaneous RAS mutation-positive malignancies:* it should be considered to discontinue encorafenib permanently. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for selected adverse reactions[a]:** *Cutaneous reactions:* Grade 2: Encorafenib should be maintained. If rash worsens or does not improve within 2 weeks with treatment, encorafenib should be withheld until Grade 0 or 1 and then resumed at the same dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and resumed at the same dose if first occurrence, or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 3. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued. *Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES):* Grade 2: Encorafenib should be maintained and supportive measures such as topical therapy should be instituted. If not improved despite supportive therapy within 2 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and treatment should be resumed at same dose level or at a reduced dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld, supportive measures such as topical therapy should be instituted, and the patient should be reassessed weekly. Encorafenib should be resumed at same dose level or at a reduced dose level when improved to Grade 0 or 1. *Uveitis including iritis and iridocyclitis:* Grade 1-3: If Grade 1 or 2 uveitis does not respond to specific (e.g. topical) ocular therapy or for Grade 3 uveitis, encorafenib should be withheld and ophthalmic monitoring should be repeated within 2 weeks. If uveitis is Grade 1 and it improves to Grade 0, then treatment should be resumed at the same dose. If uveitis is Grade 2 or 3 and it improves to Grade 0 or 1, then treatment should be resumed at a reduced dose. If not improved within 6 weeks, ophthalmic monitoring should be repeated and encorafenib should be permanently discontinued. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued and a follow up with ophthalmologic monitoring should be performed. *QTc Prolongation:* QTcF > 500 ms and change ≤ 60 ms from pre-treatment value: Encorafenib should be withheld (see monitoring in section 4.4 of full SmPC). Encorafenib should be resumed at a reduced dose when QTcF ≤500 ms. Encorafenib should be discontinued if more than one recurrence. - QTcF>500 ms and increased by >60 ms from pre-treatment values: Encorafenib should be permanently discontinued (see monitoring in section 4.4 of full SmPC). *Liver laboratory abnormalities:* Grade 2 (aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >3x ≤5x upper limit of normal (ULN)): Encorafenib should be maintained. If no improvement within 4 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to pre-treatment/baseline levels and then resumed at the same dose. - First occurrence of Grade 3 (AST or ALT >5x ULN and blood bilirubin >2x ULN): Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. - First occurrence of Grade 4 (AST or ALT >20 ULN): Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. Or, encorafenib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN): It should be considered to permanently discontinue encorafenib. - Recurrent Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN): Encorafenib should be permanently discontinued. [a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for other adverse reactions:** Recurrent or intolerable Grade 2 adverse reactions /First occurrence of Grade 3 adverse reactions: Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. - First occurrence of any Grade 4 adverse reaction: Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. Or, encorafenib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 adverse reactions: Permanent discontinuation of encorafenib should be considered. - Recurrent Grade 4 adverse reactions: Encorafenib should be permanently discontinued. *Duration of treatment:* Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity. *Missed doses:* If a dose of encorafenib is missed, the patient should only take the missed dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose. *Vomiting:* In case of vomiting after administration of encorafenib, the patient should not take an additional dose and should take the next scheduled dose. *Special populations: Elderly patients:* No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2 of full SmPC). *Hepatic impairment:* Patients with mild to severe hepatic impairment may have increased encorafenib exposure (see section 5.2 of full SmPC). Administration of encorafenib should be undertaken with caution at a dose of 300 mg once daily in patients with mild hepatic impairment (Child Pugh Class A). No dosing recommendation can be made in patients with moderate (Child Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. *Renal impairment:* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment based on a population pharmacokinetics (PK) analysis. There are no clinical data with encorafenib in patients with severe renal impairment. Therefore, the potential need for dose adjustment cannot be determined. Encorafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2of full SmPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of encorafenib have not yet been established in children and adolescents. No data are available. Method of administration: Braftovi is for oral use. The capsules are to be swallowed whole with water. They may be taken with or without food. The concomitant administration of encorafenib with grapefruit juice should be avoided (see sections 4.4 and 4.5 of full SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The safety of encorafenib (450 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 274 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the pooled Combo 450 population), based on two Phase II studies (CMEK162X2110 and CLGX818X2109) and one Phase III study (CMEK162B2301, Part 1). At the recommended dose (n = 274) in patients with unresectable or metastatic melanoma, the most common adverse reactions (≥25%) occurring in patients treated with encorafenib administered with binimetinib were fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting, retinal detachment, abdominal pain, arthralgia, blood CK increased and myalgia. The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 257 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the Combo 300 population), based on the Phase III study (CMEK162B2301, Part 2). The most common adverse reactions (≥25%) occurring in patients treated with encorafenib 300 mg administered with binimetinib were fatigue, nausea and diarrhoea. The encorafenib single agent (300 mg orally once daily) safety profile is based on data from 217 patients with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant melanoma (hereafter referred to as the pooled encorafenib 300 population). The most common adverse drug reactions (ADRs) (≥25%) reported with encorafenib 300 were hyperkeratosis, alopecia, PPES, fatigue, rash, arthralgia, dry skin, nausea, myalgia, headache, vomiting and pruritus. The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with cetuximab (dosed as per its SmPC) was evaluated in 216 patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer, based on the phase III study ARRAY-818-302. The most common ADRs (≥5%) reported in this population were: fatigue, nausea, diarrhoea, dermatitis acneiform, abdominal pain, arthralgia/ musculoskeletal pain, decreased appetite, rash and vomiting. The rate of all study drug discontinuation due to any adverse reaction was 1.9 % in patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab. Tabulated list of adverse reactions: Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and the following frequency convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **ADVERSE REACTIONS: Encorafenib single agent 300 mg (n = 217): Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Very common: Skin papilloma*; Melanocytic nevus- Common: cuSCC [a]; New Primary Melanoma*- Uncommon: Basal cell carcinoma. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity[b]. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite- **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia. **Nervous system disorders:** Very common: Headache*; Neuropathy peripheral*; Dysgeusia*- Common: Facial paresis[c]. **Eye disorders:** Uncommon: Facial paresis[c]. **Cardiac disorders:** Common: Supraventricular tachycardia[d]. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting*; Constipation- Uncommon: Pancreatitis*. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: PPES; Hyperkeratosis*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*; Alopecia*; Erythema [e]; Skin hyperpigmentation*- Common: Dermatitis acneiform*; Skin exfoliation[f]; Photosensitivity*. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia*; Myalgia[g]; Pain in extremity; Back pain - Common: Arthritis *. **Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure *. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue *; Pyrexia*. **Investigations:** Very common: Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased*- Common: Transaminase increased*; Blood creatinine increased*; Lipase increased - Uncommon: Amylase increased. **Encorafenib 450 mg in combination with binimetinib (n = 274): Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Common: cuSCC[a]; Basal cell carcinoma*; Skin papilloma*. **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity[b]. **Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral*; Dizziness*; Headache*- Common: Dysgeusia*- Uncommon: Facial paresis[c]. **Eye disorders:** Very common: Visual impairment*; RPED *- Common: Uveitis *. **Cardiac disorders:** Common: LVD[h]. **Vascular disorders:** Very common: Haemorrhage[i]; Hypertension * - Common: VTE[j]. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting*; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea* - Common: Colitis [k] -Uncommon: Pancreatitis*. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Hyperkeratosis*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*; Alopecia*- Common: Dermatitis acneiform*; PPES; Erythema*; Panniculitis*; Photosensitivity*. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia*; Muscular disorders/ Myalgia[g]; Pain in extremity; Back pain- Uncommon: Rhabdomyolysis. **Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure *. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue*; Pyrexia*; Peripheral oedema[m]. **Investigations:** Very common: Blood creatine phosphokinase increased; Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased*; Transaminase increased*- Common: Blood alkaline phosphatase increased; Blood creatinine increased*; Amylase increased; Lipase increased. **Encorafenib 300 mg in combination with cetuximab (n = 216): Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Very common: Melanocytic naevus - Common: cuSCC[a]; Skin; papilloma*; New Primary Melanoma*- Uncommon: Basal cell carcinoma. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity[b]. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite. **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia. **Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral*; Headache*- Common: Dizziness*; Dysgeusia. **Cardiac disorders:** Common: Supraventricular tachycardia[d]. **Vascular disorders:** Very common: Haemorrhage[i]. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea*- Uncommon: Pancreatitis*. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Dermatitis acneiform*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*- Common: Skin; Hyperpigmentation; PPES; Hyperkeratosis*; Alopecia; Erythema[e]- Uncommon: Skin exfoliation[f]. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia/Musculoskeletal pain*; Myopathy/Muscular disorder*; Pain in extremity; Back pain. **Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure *. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue*; Pyrexia*. Investigations: Common: Blood creatinine increased*; Transaminase increased*- Uncommon: Amylase increased; Lipase increased. *composite terms which included more than one preferred term. [a] includes, but not limited to, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. [b] includes, but not limited to, angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis, urticaria and anaphylactic reaction. [c] includes facial nerve disorder, facial paralysis, facial

paresis. [d] includes but not limited to extrasystoles and sinus tachycardia. [e] includes erythema, generalised erythema, plantar erythema. [f] includes dermatitis exfoliative, skin exfoliation, exfoliative rash. [g] includes myalgia, muscle fatigue, muscle injury, muscle spasm, muscle weakness. [h] includes left ventricular dysfunction, ejection fraction decreased, cardiac failure and ejection fraction abnormal. [i] includes haemorrhage at various sites including cerebral haemorrhage. [j] includes, but not limited to, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, embolism, thrombophlebitis, thrombophlebitis superficial and thrombosis. [k] includes colitis, colitis ulcerative, enterocolitis and proctitis. [l] includes myalgia, muscular weakness, muscle spasm, muscle injury, myopathy, myositis. [m] includes, but not limited to, fluid retention, peripheral oedema and localised oedema. When encorafenib was used at a dose of 300 mg once daily in combination with binimetinib 45 mg twice daily (Combo 300) in study CMEK162B2301-Part 2, the frequency category was lower compared to the pooled Combo 450 population for the following adverse reactions: anemia, peripheral neuropathy, haemorrhage, hypertension, pruritus (common); and colitis, increased amylase and increased lipase (uncommon). Description of selected adverse reactions: *Cutaneous malignancies: Cutaneous squamous cell carcinoma: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, cuSCC including keratoacanthomas was observed in 3.3% (9/274) of patients. The median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 6.5 months (range 1.0 to 22.8 months). In the pooled encorafenib 300 population, cuSCC was reported in 7.4% (16/217) patients. For patients in the Phase III study (CMEK162B2301) who developed cuSCC, the median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 2.3 months (range 0.3 to 12.0 months). *Colorectal cancer:* In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, cuSCC including keratoacanthoma was observed in 1.4% (3/216) of patients. The times to first event of cuSCC (all grades) were 0.5, 0.6 and 3.6 months for these 3 patients. *New primary melanoma: Melanoma:* In the pooled encorafenib 300 population, new primary melanoma events occurred in 4.1% of patients (9 /217) and was reported as Grade 1 in 1.4% (3/217) of patients, Grade 2 in 2.1% (4/217) of patients, Grade 3 in 0.5% (1/217) of patients and Grade 4 in 0.5% (1/217) of patients. *Colorectal cancer:* In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, new primary melanoma events occurred in 1.9% of patients (4/216) and were reported as Grade 2 in 0.9% (2/216) of patients and Grade 3 in 0.9% (2/216) of patients. *Ocular events: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, uveitis was reported in 4.4% (12/274) of patients, and was Grade 1 in 0.4% (1/274), Grade 2 in 3.6% (10/274) and Grade 3 in 0.4% (1/274). Visual impairment, including blurred vision and reduced visual acuity, occurred in 21.5% (59/274) of patients. Uveitis and visual impairment were generally reversible. RPED occurred in 29.6% (81/274) of patients, most of them had Grade 1-2 and 1.8% (5/274) had Grade 3 events. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, RPED was observed in 12.5% (32/257) of patients with 0.4% (1/257) Grade 4 event. *Left ventricular dysfunction:* LVD was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC). *Haemorrhage: Melanoma:* Haemorrhagic events were observed in 17.9% (49/274) of patients in the pooled Combo 450 population. Most events were Grade 1 or 2 (14.6%) and 3.3% were Grade 3-4 events. Few patients required dose interruptions or dose reductions (0.7% or 2/274). Haemorrhagic events led to discontinuation of treatment in 1.1% (3/274) of patients. The most frequent haemorrhagic events were haematuria in 3.3% (9/274) of patients, rectal haemorrhage in 2.9% (8/274) and haematochezia in 2.9% (8/274) of patients. Fatal gastric ulcer haemorrhage, with multiple organ failure as a concurrent cause of death, occurred in one patient. Cerebral haemorrhage was reported in 1.5% (4/274) of patients, with fatal outcome in 3 patients. All events occurred in the setting of new or progressive brain metastases. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, haemorrhagic events were observed in 6.6% (17/257) of patients and were Grade 3-4 in 1.6% (4/257) of patients. *Colorectal cancer:* Haemorrhagic events were observed in 21.3% (46/216) of patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab; 1.4% (3/216) of patients were Grade 3 events and one fatal case was reported. Dose interruptions or dose reductions were required in 1.9% (4/216) of patients. Haemorrhagic events led to treatment discontinuation in 1 patient (0.5%). The most frequent haemorrhagic events were epistaxis in 6.9% (15/216) of patients, haematochezia in 2.8% (6/216), rectal haemorrhage in 2.8% (6/216) of patients and haematuria in 2.8% (6/216) of patients. *Hypertension:* Hypertension was reported when encorafenib was used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC). *Venous thromboembolism:* VTE was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC). *Pancreatitis: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, pancreatic enzyme elevation, mostly asymptomatic, was reported. Amylase and lipase elevations were reported in 3.3% (9/274) and 5.1% (14/274) of patients, respectively. Pancreatitis was reported in 0.7% (2/274) of patients. Both patients experienced Grade 3 events. Pancreatitis led to dose interruption in (0.4 %) 1/274 of patients. *Colorectal cancer:* In the population treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, pancreatitis grade 3 with lipase and amylase increased events were reported in 1 patient (0.5%) and led to dose interruption. *Dermatologic reactions: Rash: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, rash occurred in 19.7% (54/274) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 0.7% (2/274) of patients. Rash led to discontinuation in 0.4% (1/274) patients and to dose interruption or dose modification in 1.1% (3/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, rash was reported in 43.3% (94/217) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 4.6% (10/217) of patients. Rash led to discontinuation in 0.5% (1/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 7.4% (16/217) of patients. *Colorectal cancer:* In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, rash occurred in 30.6% (66/216) of patients. Most events were mild, with Grade 3 event reported in 0.5% (1/216) of patients. Rash led to dose interruption in 0.5% (1/216) of patients. *Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES): Melanoma:* PPES was reported in 6.2% (17/274) of patients in the pooled Combo 450 population. All the PPES adverse reactions were either Grade 1 (3.3%) or Grade 2 (2.9%). Dose interruption or dose modification occurred in 1.1% (3/274) of patients. In the Combo 300 arm in Part 2 of the pivotal study, PPES was observed in 3.9% (10/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, PPES was reported in 51.6% (112/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 12.4% (27/217) of patients, Grade 2 in 26.7% (58/217) and Grade 3 in 12.4% (27/217) of patients. PPES led to discontinuation in 4.1% (9/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 23.0% (50/217) of patients. *Colorectal cancer:* In the population treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, PPES was reported in 5.1% (11/216) of patients. Most of PPES adverse reactions were either Grade 1 in 3.7 % (8/216). Grade 2 events were reported in 0.9% (2/216) of patients, and Grade 3 in 0.5% (1/216) of patients. No dose interruption, dose modification or treatment discontinuation was required. *Dermatitis acneiform: Melanoma:* Dermatitis acneiform was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib (see section 4.8 of binimetinib SmPC). *Colorectal cancer:* In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, dermatitis acneiform occurred in 33.3% (72/216) of patients and was mostly Grade 1 (25.5% (55 /216) of patients), or 2 (6.9% (15 /216) of patients). Dose reduction or interruption was reported in 2.3 % (5/216) of patients. No treatment discontinuation was reported. Dermatitis acneiform was generally reversible. *Photosensitivity: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, photosensitivity was observed in 4.0% (11/274) of patients. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 reported in 0.4% (1/274) of patients and no event led to discontinuation. Dose interruption or dose modification was reported in 0.4% (1/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, photosensitivity was reported in 4.1% (9/217) of patients. All events were Grade 1-2. No event required discontinuation, dose modification or interruption. *Facial paresis: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, facial paresis occurred in 0.7% (2/274) of patients including Grade 3 in 0.4% (1/274) of patients. The events were reversible, and no event led to treatment discontinuation. Dose interruption or modification was reported in 0.4% (1/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, facial paresis was observed in 7.4% (16/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 2.3% (5/217); Grade 2 in 3.7% (8/217) and Grade 3 in 1.4% (3/217) of patients. The median time to onset of the first event of facial paresis was 0.3 months (range 0.1 to 12.1 months). Facial paresis was generally reversible and led to treatment discontinuation in 0.9% (2/217). Dose interruption or modification was reported in 3.7% (8/217) and symptomatic treatment including corticosteroids was reported in 5.1% (11/217) of patients. *CK elevation and rhabdomyolysis:* CK elevation and rhabdomyolysis occurred when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC). *Renal dysfunction: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, mild, mostly Grade 1, asymptomatic blood creatinine elevation was noted in 6.2% (17/274) of patients treated with the Combo 450 mg. The incidence of Grade 3 or 4 elevation was 0.7% (2/274). Renal failure events, including acute kidney injury and renal impairment, were reported in 3.3% (9/274) patients treated with encorafenib and binimetinib with Grade 3 or 4 events in 2.2% (6/274) of patients. Renal failure was generally reversible with dose interruption, rehydration and other general supportive measures. *Colorectal cancer:* Blood creatinine elevation was reported in 2.8% (6/216) of patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab. All were mild except one event of Grade 4. Renal failure events were Grade 3 or 4 and reported as acute kidney injury in 1.9 % (4/216) of patients and renal failure in 0.5% (1/216) of patients. *Liver laboratory abnormality: Melanoma:* The incidences of liver laboratory abnormalities reported in the pooled Combo 450 population are: Increased transaminases: 15.7% (43/274) overall – Grade 3-4: 5.5% (15/274). Increased GGT: 14.6% (40/274) overall – Grade 3-4: 8.4% (23/274). In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, the incidence of liver laboratory abnormalities was: Increased transaminases: 13.2% (34/257) overall – Grade 3-4: 5.4% (14/257). Increased GGT: 14.0% (36/257) overall – Grade 3-4: 4.7% (12/257). *Colorectal cancer:* The incidence of increased transaminases in patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab was 8.8% (19/216) of patients, with Grade 3 in 1.4% (3/216) of patients. *Gastrointestinal disorders: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, diarrhoea was observed in 38% (104/274) of patients and was Grade 3-4 in 3.3% (9/274) patients. Diarrhoea led to treatment discontinuation in 0.4% of patients and to dose interruption or dose modification in 4.4% of patients. Constipation occurred in 24.1% (66/274) of patients and was Grade 1 or 2. Abdominal pain was reported in 27.4% (75/274) of patients and was Grade 3 in 2.6% (7/274) patients. Nausea occurred in 41.6% (114/274) with Grade 3 or 4 observed in 2.6% (7/274) of patients. Vomiting occurred in 28.1% (77/274) of patients with Grade 3 or 4 reported in 2.2% (6/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, nausea was observed in 27.2% (70/257) of patients and was Grade 3 in 1.6% (4/257) of patients. Vomiting occurred in 15.2% (39/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. Diarrhoea occurred in 28.4% (73/257) of patients with Grade 3 reported in 1.6% (4/257) of patients. *Colorectal cancer:* In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, diarrhoea was observed in 38.4% (83/216) of patients and was Grade 3 in 2.8% (6/216) of patients. Diarrhoea led to treatment discontinuation in 0.5% (1/216) of patients and to dose interruption or dose modification in 3.7% (8/216) of patients. Abdominal pain was reported in 36.6% (79/216) of patients and was Grade 3 in 5.1% (11/216) of patients. Nausea occurred in 38.0% (82/216) of patients with Grade 3 observed in 0.5% (1/216) of patients. Vomiting occurred in 27.3% (59/216) of patients with Grade 3 reported in 1.4 % (3/216) of patients. Constipation occurred in 18.1% (39/216) of patients and was Grade 1 or 2. Gastrointestinal disorders were typically managed with standard therapy. *Anaemia: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, anaemia was reported in 19.7% (54/274) of patients; 4.7% (13/274) patients had a Grade 3 or 4. No patients discontinued treatment due to anaemia, 1.5% (4/274) required dose interruption or dose modification. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, anaemia was observed in 9.7% (25/257) of patients with Grade 3-4 reported in 2.7% (7/257) patients. *Headache: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, headache occurred in 21.5% (59/274) of patients, including Grade 3 in 1.5% (4/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, headache was reported in 12.1% (31/257) of patients and was Grade 3 in 0.4% (1/257) of patients. *Colorectal cancer:* In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, headache occurred in 20.4% (44/216) of patients and was Grade 1 or 2. *Fatigue: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, fatigue occurred in 43.8% (120/274) of patients including Grade 3 in 2.9% (8/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, fatigue was observed in 33.5% (86/257) of patients with 1.6% (4/257) Grade 3-4 events. *Colorectal cancer:* In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, fatigue was reported in 56.9% (123/216) of patients including Grade 3 in 7.9% (17/216) of patients. Special populations: *Elderly: Melanoma:* In patients treated with Combo 450 (n = 274), 194 patients (70.8%) were <65 years old, 65 patients (23.7%) were 65 -74 years old and 15 patients (5.5%) were aged > 75. No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients (≥ 65) and younger patients. The proportions of patients experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) were similar in patients aged <65 years and those aged ≥65 years. The most common AEs reported with a higher incidence in patients aged ≥ 65 years compared to patients aged < 65 years included diarrhoea, pruritus, GGT and blood phosphatase alkaline elevation. *Colorectal cancer:* In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab (n=216), 134 patients (62 %) were < 65 years old, 62 patients (28.7%) were 65-74 years old and 20 patients (9.3%) were aged ≥ 75. The most common AEs reported with a higher incidence in patients aged ≥ 65 years compared to patients aged < 65 years included, anaemia, asthenia, decreased appetite and dyspnoea. In both melanoma and colorectal cancer populations, due to a very small number of patients treated in the age subgroup of patients aged ≥ 75 years, differences in the incidence of AEs compared to patients aged < 75 years could not be assessed. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products, Vigilance Division, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles; Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou; Website: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg: Regianal Center of Pharmacovigilance of Nancy**, Molecular Biology and Biopathology Building (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX; Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax : (+33) 3 83 65 61 33; E-mail : crpv@chru-nancy.fr or Health Division, Pharmacy and Medicines Division, 20, Rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm; Tél. : (+352) 2478 5592; E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu; Link for the form : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pierre Fabre Médicament, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, France. **MARKETING AUTHORISATION: NUMBER(S):** Braftovi 50 mg hard capsules: EU/1/18/1314/001 28 hard capsules; EU/1/18/1314/003 112 hard capsules. Braftovi 75 mg hard capsules: EU/1/18/1314/002 42 hard capsules ; EU/1/18/1314/004 168 hard capsules. **DELIVERY MODE:** Prescription medicine. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 01/2022. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Pierre Fabre
Oncology

BRAFTOVI
(encorafenib) capsules

Hypertrophie bénigne de la prostate: de la physiopathologie au traitement

L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE (HBP) - OU ADÉNOME PROSTATIQUE - ATTEINT À DES DEGRÉS VARIABLES LES PATIENTS ÂGÉS. NOUS FAISONS LE POINT AVEC LE PROFESSEUR FRANÇOIS HERVÉ (UROLOGUE À L'UZGENT) SUR LES MÉCANISMES SOUS-JACENTS, LE DIAGNOSTIC ET LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES.

Pouvez-vous expliquer brièvement la physiopathologie et l'évolution clinique de l'HBP?

Pr François Hervé: L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) correspond à une modification de la glande prostatique qui survient en vieillissant. L'anomalie anatomique appelée «adénome» est responsable d'un degré variable d'obstruction de la glande prostatique.

La physiopathologie de l'HBP est complexe et encore incomplètement élucidée. Si la testostérone et la dihydrotestostérone jouent un rôle facilitateur important, l'hormone de croissance et d'autres hormones comme les œstrogènes sont également impliquées.

L'HBP correspond à un phénomène hyperplasique intéressant le tissu épithélial glandulaire, mais aussi le stroma et le tissu musculaire prostatique, configurant à la glande différentes formes pouvant ainsi avoir un impact sur la fonction urinaire.

Plus que la taille de l'adénome, c'est sa localisation au sein de la prostate qui définit le degré d'obstruction: de cette manière, un adénome situé au niveau du col de la vessie dans la zone péri-urétrale, formant ainsi un lobe médian, tendra à perturber la vidange et causer une obstruction qui peut être importante, même en cas de petit adénome, alors qu'une hyperplasie se développant en profondeur dans la zone prostatique transitionnelle devra être beaucoup plus volumineuse avant de causer une compression de l'urètre prostatique et donc être obstructif.

Comment classez-vous les maladies légères-modérées-sérieuses?

Pr François Hervé: L'HBP, responsable de différents degrés d'obstruction accompagnés – ou non - de symptômes du bas appareil urinaire, peut être classée selon différents critères:

- Critère anatomique: volume de la prostate mesuré par échographie endorectale et localisation de l'adénome (présence ou non d'un lobe médian).
- Critères fonctionnels: basés sur la débitmétrie et la mesure du résidu post-mictionnel.
- Questionnaires: International Prostate Symptom Score (IPSS) et questionnaire de qualité de vie.

Rosier et al., dans une étude évaluant 717 patients, ont démontré qu'au sein du groupe ayant un IPSS de 0 à 7 (symptômes modérés), 49% n'étaient pas obstructifs et 51% l'étaient. Parmi ceux avec un IPSS de 20 à 35 (symptômes sévères), 37% n'étaient pas obstructifs. D'autres études ont montré que la sévérité des symptômes à l'anamnèse

n'est pas clairement correlée à la présence ou non d'une obstruction.

Utiliser de façon exclusive un seul des critères cités ci-dessus expose dès lors au risque de traitement excessif ou, à l'inverse, de manquer des prises en charge qui seraient nécessaires.

Quelle pourrait être la cause du sous-diagnostic?

Pr François Hervé: L'HBP évolue de façon lente et très souvent les patients s'habituent à la façon dont ils urinent: ils ne voient pas la modification s'installer.

Aussi, le ressenti du patient et la sensation rapportée de bien ou mal vider la vessie n'est pas fiable, de telle sorte qu'un résidu est parfois totalement ignoré. Pour cette raison, l'échographie post-mictionnelle à une place extrêmement importante.

Les plaintes urinaires restent au 21e siècle un sujet tabou et par conséquent peu abordé par les patients, et malheureusement parfois encore par les soignants.

Enfin, encore beaucoup de personnes pensent - à tort - que les plaintes urinaires sont possiblement liées à la présence d'une néoplasie prostatique et préfèrent donc adopter la politique de l'autruche.

Or il est important de comprendre que le cancer de prostate est une toute autre pathologie avec une présentation clinique différente, sans lien avec l'obstruction du bas appareil urinaire.

Quelles sont les options de traitement disponibles en 2022?

Pr François Hervé: De manière générale, en pratique clinique quotidienne, la prise en charge d'une pathologie dépend avant tout de son caractère menaçant pour la vie des patients, ensuite de l'impact qu'elle a sur les organes et enfin sur leur qualité de vie.

Bien que l'HBP ne soit pas une pathologie mortelle en soit, une obstruction sévère peut entrainer une hydronéphrose, ou encore des infections urinaires pouvant être fatales chez les patients plus faibles (immunitairement par exemple). Ce sont donc les conséquences de l'HBP (plaintes obstructives, infection urinaire, rétention, hématurie et uropathie obstructive) qui vont dicter l'éventuelle nécessité du traitement.

Au cours des dix dernières années, l'arsenal thérapeutique de l'urologue s'est enrichi de façon importante et inclut aujourd'hui des options médicamenteuses, parmi lesquelles on retrouve les alpha-bloquants, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, les thérapies associant ces deux premières classes médicamenteuses, et enfin les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5, mais aussi des options chirurgicales moins invasives que la résection transurétrale de la prostate, même si cette technique endoscopique demeure le gold-standard à l'heure actuelle. ■

Silodyx™: un alpha-bloquant hautement sélectif

PARMI LES OPTIONS MÉDICAMENTEUSES, LES ALPHA-BLOQUANTS OCCUPENT UNE PLACE DE CHOIX. L'UN DE CEUX-CI EST LA SILODOSINE (SILODYXTM). L'URO-SÉLECTIVITÉ DES α1-BLOQUANTS EST-ELLE IMPORTANTE POUR VOUS DANS VOTRE CHOIX DE TRAITEMENT?

Pr François Hervé: Lorsque l'on parle d'uro-sélectivité, il faut distinguer deux aspects:

- l'uro-sélectivité pharmacologique, définissant la sélectivité envers les récepteurs adrénergiques α1A et α1D (sous-type prédominant au niveau du col de la vessie et au niveau de la prostate) versus α1B (muscles lisses des artères); et
- l'uro-sélectivité clinique, définie par la balance entre les effets thérapeutiques recherchés sur les symptômes obstructifs par rapport aux effets secondaires.

Parmi tous les alpha-bloquants disponibles sur le marché, on observe une grande hétérogénéité en termes d'uro-sélectivité. Pourtant, le concept d'uro-sélectivité est primordial car plus une molécule est uro-sélective, plus l'efficacité urodynamique sera améliorée (*Bladder Outlet Obstruction Index*).

D'autre part, l'uro-sélectivité est importante car elle va clairement avoir un impact sur les effets secondaires.

Quels sont, selon vous, les principaux avantages cliniques de SilodyxTM dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate?

Pr François Hervé: La silodosine est un alpha-bloquant hautement sélectif pour les récepteurs α1A (162 fois plus sélectif qu'avec le sous-type α1B, et 55 fois plus que pour le α1D).

Ces propriétés confèrent à la silodosine des avantages en termes d'amélioration de l'obstruction sous-vésicale, avec une plus faible incidence d'effets secondaires cardiovasculaires.

Ceci est très important lorsque l'on parle de thérapie chronique. En effet, sur le long terme, l'observance est meilleure lorsque les traitements sont mieux tolérés. Ainsi, avec la silodosine, le taux d'arrêts thérapeutiques pour effets secondaires est faible: seulement 4,3% contre 2,3% avec le placebo.

Silodyx est-il un produit sûr, notamment pour les patients cardiaques?

Pr François Hervé: Le caractère hypersélectif de la silodosine diminue le risque d'effets secondaires d'ordre tensionnel: hypotension orthostatique, malaise, et problèmes cardiaques.

Dans son étude de 2014, Novara a démontré que ces complications étaient comparables au sein des groupes silodosine et placebo, dans des populations américaine et européenne. Plusieurs articles ont également rapporté l'absence de modification de la tension artérielle systolique ou diastolique, ou encore de la fréquence cardiaque avec la silodosine, versus placebo.

Les patients se plaignent parfois d'éjaculation rétrograde (ER). Comment expliquez-vous cet effet?

Pr François Hervé: Bien que la grande sélectivité pour les récepteurs α1A soit associée avec moins d'effets secondaires systémiques, il faut noter l'existence de troubles de la fonction éjaculatoire. Ceux-ci augmentent en effet avec la spécificité des molécules pour les récepteurs se trouvant au niveau du col de la vessie.

Aussi, en plus du phénomène d'éjaculation rétrograde, s'ajoute une diminution de la sécrétion séminale par diminution des contractions du vasa deferens. L'incidence des troubles éjaculatoires varie de 11 à 18% selon la littérature.

Est-il vrai que les patients atteints d'éjaculation rétrograde ont souvent un meilleur effet, c'est-à-dire une forte baisse de l'IPSS ou du BOOI?

Pr François Hervé: En effet, les troubles éjaculatoires traduisent en réalité une bonne efficacité thérapeutique. Et effectivement, l'analyse a posteriori de l'essai randomisé contrôlé a montré que les patients qui prenaient de la silodosine et qui présentaient une perturbation de l'éjaculation étaient ceux qui obtenaient la plus grande amélioration des symptômes du bas appareil urinaire.

De la même manière, et sur le long terme, ce sont les mêmes qui conservaient une amélioration durable de leur débitmétrie.

Si le patient souhaite avoir des rapports sexuels, suffit-il d'interrompre le traitement? Combien de temps à l'avance faut-il arrêter le traitement?

Pr François Hervé: Chez les patients avec des projets de grossesse ou chez ceux qui sont perturbés par l'absence d'éjaculation lors des rapports sexuels, il est possible d'interrompre le traitement temporairement.

En effet, compte tenu de la courte demi-vie de la silodosine (11h), l'arrêt 24h au préalable de la molécule permet de récupérer une fonction éjaculatoire normale, laissant ensuite au patient la possibilité de reprendre son traitement normalement. ■

Article en collaboration avec Recordati Laboratories SRL

Références
Rosier PF et al., J. Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic enlargement and lower urinary symptoms: development and urodynamic validation of a clinical prostate score for the objective diagnosis of bladder outlet obstruction. J Urol. 1996;155:1649–1654.
Novara G et al., A pooled analysis of individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2014;114 (3):427–433. doi:10.1111/bju.1271216
Califano G et al., Focus on Silodosin: Pros and Cons of Uroselectivity Research and Reports in Urology 2020;12:669–672.

Code 2022/050/RecBE - Avril - Date d'approbation du matériel 08/2022

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

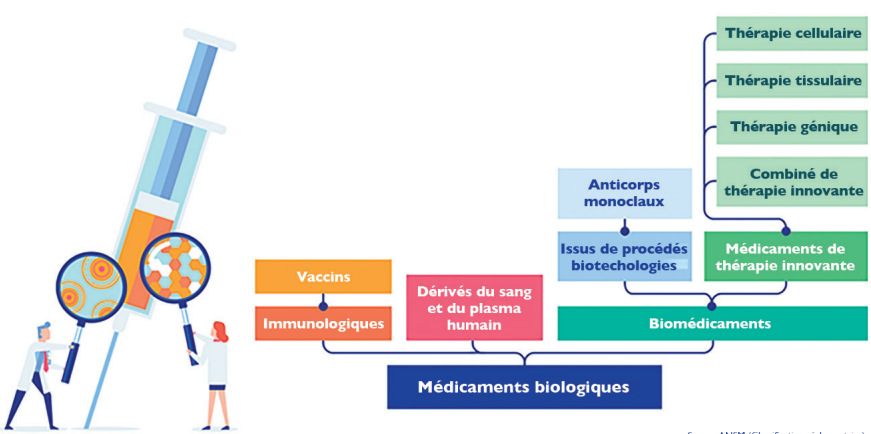
Recordati SRL - Avenue du Bourgmestre Etienne Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2021/173/RecBE - Décembre - Date d'approbation du matériel 12/21

RECORDATI

La réglementation applicable aux médicaments de thérapie innovante

Des progrès scientifiques récents en biotechnologie cellulaire et moléculaire ont conduit à la mise au point de thérapies innovantes. Les médicaments de thérapie innovante (MTI) ou Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) sont des médicaments à usage humain qui comprennent la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique, l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante (tel que repris dans la colonne en vert à l'extrémité droite de l'illustration ci-dessous).

LES MÉDICAMENTS DU FUTUR SERONT DES BIOMÉDICAMENTS



Source: https://www.leem.org/100-questions/comment-classe-t-les-medicaments

Dans la mesure où les produits de thérapie innovante sont présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou comme pouvant être utilisés chez l'homme ou administrés à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action principalement pharmacologique, immunologique ou métabolique, ils constituent des médicaments biologiques au sens de l'annexe I de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain.

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

> «Le règlement MTI a été conçu pour garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et pour assurer la libre circulation des MTI dans l'Union.»

Un règlement européen spécifique pour les MTI

Le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante, ou **règlement MTI** a été adopté en 2007 en vue d'établir un cadre commun pour la mise sur le marché des médicaments dits «de thérapie innovante».

Le **Règlement MTI** introduit des dispositions complétant celles qui sont énoncées dans la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain.

Son objet consiste à réglementer les médicaments de thérapie innovante qui sont destinés à être mis sur le marché dans les États membres et sont préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, conformément à l'objet général de la législation pharmaceutique communautaire tel que défini dans la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain.

Sont exclus du champ d'application de ce règlement les médicaments de thérapie innovante qui sont préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé, tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité.

Le règlement MTI a été conçu pour garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et pour assurer la libre circulation des MTI dans l'Union. Sa pierre angulaire est l'obligation d'obtenir une autorisation préalable de mise sur le marché pour tout MTI.

Cette autorisation ne peut être accordée que si une évaluation scientifique du profil de qualité, d'efficacité et de sécurité démontre que les avantages l'emportent sur les risques.

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit être soumise à l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la décision finale est prise par la Commission.

Cette procédure garantit que ces produits sont évalués par un organisme spécialisé, le **comité des thérapies innovantes**[1], et que l'autorisation de mise sur le marché est valable dans tous les États membres de l'Union.

Pourquoi un encadrement réglementaire au niveau européen?

Le règlement MTI a habilité l'EMA à formuler des recommandations scientifiques quant à la question de savoir si un produit donné devrait être considéré comme un MTI ou non *(pour les critères de classification, voir tableau ci-dessous).*

Il a aussi établi un nouvel instrument: la procédure de certification, destinée à favoriser les PME qui ont participé à la phase initiale du développement de MTI, mais qui n'ont pas eu les ressources nécessaires pour réaliser des essais cliniques.

En particulier, le fait de certifier que la qualité et les aspects précliniques du développement sont conformes aux exigences réglementaires applicables était censé aider les PME à attirer des capitaux et à transférer plus facilement leurs activités de recherche vers des entités capables de commercialiser des médicaments.

Le règlement MTI est applicable depuis le 30 décembre 2008. Une période transitoire a toutefois été prévue pour les MTI déjà présents sur le marché de l'Union au moment de l'adoption du règlement.

Plus précisément, les produits issus de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire somatique devaient être mis en conformité avec les dispositions du

règlement le 30 décembre 2011 au plus tard, tandis que les produits issus de l'ingénierie tissulaire devaient être mis en conformité avec nouvelles exigences le 30 décembre 2012 au plus tard.

De plus en plus de produits biologiques innovants présentent des caractéristiques susceptibles d'être couvertes par différentes réglementations (relatives par exemple aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits cosmétiques ou aux tissus et cellules).

Il est essentiel de définir clairement la réglementation applicable aux nouveaux produits pour garantir un niveau approprié de protection de la santé publique.

De plus, les concepteurs doivent bien comprendre le cadre réglementaire qui s'appliquera à leurs produits afin de pouvoir adapter la conception aux exigences pertinentes.

> «Le fait qu'un même produit puisse être soumis à des exigences différentes d'un État membre à l'autre impliquerait que le niveau de protection de la santé publique varie en fonction du lieu de résidence du patient.»

Or, il est déjà arrivé que les autorités compétentes des États membres parviennent à des conclusions divergentes quant à la question de savoir si un produit devrait ou non être considéré comme un MTI.

Le fait qu'un même produit puisse être soumis à des exigences différentes d'un État membre à l'autre impliquerait que le niveau de protection de la santé publique varie en fonction du lieu de résidence du patient.

Non seulement la commercialisation d'un même produit sous des régimes réglementaires différents n'est pas souhaitable sur le plan de la santé publique, mais en plus, elle fait obstacle aux mesures d'incitation en faveur de la mise au point de MTI.

En premier lieu, les incertitudes liées au potentiel de marché d'un produit découragent les investissements.

En deuxième lieu, les classifications divergentes d'un même produit faussent la concurrence entre les concepteurs.

En troisième et dernier lieu, l'application de prescriptions réglementaires différentes d'un pays à l'autre de l'Union entrave la libre circulation de ces produits.

Encadrement des MTI et rôle de l'EMA

Le règlement MTI a chargé l'EMA de formuler des recommandations scientifiques concernant la classification en tant que thérapie innovante. Les avis sont fournis à titre gratuit et n'ont pas de caractère contraignant.

Le mécanisme de classification prévu par le règlement MTI comporte deux points forts: premièrement, l'évaluation centralisée offre un point de vue unique pour l'ensemble de l'Union et assure la sécurité juridique; deuxièmement, la gratuité du service a incité les petites entreprises à utiliser ce mécanisme.

Selon la Commission, il s'agit là d'un résultat positif, puisqu'il peut contribuer à garantir que le processus de conception de ces produits obéit dès le début à des règles qui maximisent les chances d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. ■

> «L'application de prescriptions réglementaires différentes d'un pays à l'autre de l'Union entrave la libre circulation de ces produits.»

Référence:
1. https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat

Critères de classification des MTI au niveau européen

(adapté de Iglesias-Lopez C, et al (2019) Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. Front. Pharmacol. 10:921. doi: 10.3389/fphar.2019.00921)

Catégorie de produit	Substance active	Finalité	Produits inclus	Produits exclus
Thérapie génique				
Médicaments de thérapie génique ou *Gene therapy medicinal products* (GTMPs)	Acide nucléique recombinant d'origine biologique	Administré à l'être humain en vue de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique Effets thérapeutiques, prophylactiques ou diagnostiques directement liés à la séquence d'acide nucléique recombinant qu'elle contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence	• ADN plasmidique • Vecteurs viraux • Micro-organismes génétiquement modifiés • Technologie d'édition de gènes humains • Produits de thérapie génique cellulaire dérivés de patients	• Produits non biologiques (par exemple, acides nucléiques de synthèse chimique) • Vaccins contre les maladies infectieuses
Thérapie cellulaire				
Médicaments de thérapie cellulaire somatique ou *Somatic cell therapy medicinal products* (SCTMPs)	Cellules ou tissus qui ont fait l'objet de manipulations substantielles ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur	Traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie par les actions pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques de ses cellules ou tissus	• Produits contenant ou constitués de cellules ou de tissus animaux • Immunothérapies anticancéreuses • Autres thérapies cellulaires autologues et allogéniques • Cellules vivantes xénogéniques • Cellules souches et produits dérivés de cellules souches	• Produits contenant ou constitués exclusivement de cellules ou de tissus non viables et qui n'agissent pas principalement par des actions pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques
Produits issus de l'ingénierie tissulaire ou *Tissue engineered products* (TEP)	Cellules ou tissus qui ont fait l'objet de manipulations substantielles ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables	Régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain	• Produits contenant ou constitués de cellules ou de tissus animaux • Les produits peuvent également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des échafaudages ou des matrices • Produits pour le cartilage ou les anomalies cardiaques, entre autres • Cellules souches et produits dérivés de cellules	• Produits contenant ou constitués exclusivement de cellules ou de tissus non viables et qui n'agissent pas principalement par des actions pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques
Produits combinés				
Médicaments combinés de thérapie innovante ou *Combined ATMPs* (cATMPs)	Combinent: • un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de ou un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs et • sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou tissus viables, ou • sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'agir sur le corps humain avec une action pouvant être considérée comme primaire à celle des dispositifs visés	Effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique Régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain	P.ex. fibroblastes humains cultivés sur une matrice de collagène biodégradable. La matrice fait partie intégrante du produit et remplit sa fonction de dispositif médical marqué CE lorsqu'elle est administrée aux patients	P.ex. cellules endothéliales humaines cultivées dans une matrice de gélatine et utilisées pour traiter les lésions vasculaires. La matrice de gélatine est un dispositif médical marqué CE mais utilisé comme composant du produit et non selon son utilisation prévue en tant que dispositif médical

Exemples récents de recommandations scientifiques de l'EMA sur la classification des médicaments de thérapie innovante

(extrait du fichier public disponible sur le site de l'EMA: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products)

Substance active	Indication thérapeutique	Conclusion du Comité des médicaments innovants de l'EMA	Classification par l'EMA
Cellules souches mésenchymateuses autologues viables dérivées du tissu adipeux	Alopécie androgénique	Sur la base que: • le produit contient des cellules qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurelles pertinentes pour l'utilisation clinique prévue ou pour la régénération, la réparation ou le remplacement prévus ont été altérées, *le comité considère que le produit entre dans la définition d'un médicament de thérapie innovante.* *Cependant, le comité n'est pas en mesure d'examiner si le produit répond à la définition de produit de thérapie cellulaire somatique ou d'ingénierie tissulaire en raison des lacunes dans les informations fournies concernant le mode d'action revendiqué.*	MTI
Acide ribonucléique messager (ARNm) codant pour l'enzyme de débranchement du glucose humain	Traitement de la maladie du stockage du glycogène III	Sur la base que le produit: • contient une substance active qui consiste en un acide nucléique recombinant administré à l'être humain en vue d'y ajouter une séquence génétique ; • son effet thérapeutique est directement lié au produit d'expression génétique de cette séquence, *le comité considère que le produit entre dans la définition d'un médicament de thérapie génique*	Médicament de thérapie génique
Cellules dendritiques autologues activées contre les peptides SARS-CoV-2	Prévention de la COVID-19	Le produit est un médicament biologique car la substance active (cellules dendritiques) est produite à partir d'une source biologique de monocytes autologues d'origine humaine. La caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, ainsi que le processus de production et son contrôle. Le produit a les caractéristiques suivantes • consiste en des cellules ou qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurelles pertinentes pour l'utilisation clinique prévue ont été altérées ; • Est présenté comme ayant des propriétés pour l'être humain ou est administré à l'être humain en vue de prévenir une maladie par l'action immunologique de ses cellules, *le comité considère que le Produit entre dans la définition d'un médicament de thérapie cellulaire somatique.*	Médicament de thérapie cellulaire somatique
Fibroblastes gingivaux allogéniques	Traitement de la gonarthrose	Sur la base que le produit: • se compose de cellules modifiées, qui ont été soumises à une manipulation substantielle, de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurelles pertinentes pour la régénération et la réparation prévues sont obtenues, et • est présenté comme ayant des propriétés pour être administré à l'être humain en vue de régénérer, un tissu humain. *Le comité considère que le produit entre dans la définition d'un produit d'ingénierie tissulaire*	Produit d'ingénierie tissulaire
Îlots pancréatiques autologues	Pancréatite chronique et pancréatite aiguë récurrente immédiatement après pancréatectomie	Sur la base que: • le produit contient des cellules qui ne sont pas substantiellement manipulées et • contient des cellules destinées à être utilisées pour la même fonction essentielle chez le receveur et le donneur, *le comité considère que le produit n'entre pas dans la définition d'un Médicament de Thérapie Innovante.*	Pas un MTI

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 préremplis 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®

Le Luxembourg Institute of Health s'engage dans les Good Clinical Practice

La division du Clinical and Epidemiological Investigation Center du LIH organise régulièrement des sessions de formation sur les GCP afin de garantir que les droits et la santé des participants aux études cliniques seront préservés.

Good Clinical Practice: une directive fondamentale en matière de recherche clinique

Good Clinical Practice (GCP), ou règle de «bonnes pratiques cliniques», sont une norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la conception, l'enregistrement et le suivi des essais impliquant la participation de sujets humains. Le respect de cette norme garantit au public que les droits, la sécurité et le bien-être des participants aux études sont protégés et que les données des essais cliniques sont fiables.

Les processus de planification, de préparation et d'établissement de rapports des essais cliniques sont en train de subir des changements majeurs. L'épidémie COVID-19 a entraîné des mesures d'urgence en faveur de la décentralisation des études cliniques, rendue possible par des directives réglementaires aux niveaux européen et national, et ces mesures devraient rester en partie en place même après la fin de la pandémie en raison d'une prise en charge prioritaire des dossiers d'autorisation afin d'accélérer le processus de mise en place de nouveaux essais et ainsi l'accès à des nouveaux traitements par le biais des études cliniques.

Le nouveau règlement EU 536/2014 sur les essais cliniques, désormais en vigueur, capable d'accélérer et d'harmoniser les autorisations d'essais cliniques dans l'UE, souligne également l'importance de la participation systématique des patients et des organisations de patients aux évaluations des demandes d'essais cliniques. En outre, la Commission européenne, l'Agence européenne du médicament, les entreprises pharmaceutiques et les associations de patients ont déployé des efforts considérables pour mettre en place une infrastructure de gouvernance qui permettrait de collaborer avec des patients-experts pour prendre en compte les véritables besoins des patients et améliorer la communication. La prise de conscience et la compréhension de toutes ces nouvelles exigences sont essentielles pour les institutions académiques, mais aussi pour les investigateurs d'essais cliniques, les infirmières et les cliniciens impliqués dans les études, afin de trouver des moyens efficaces de bénéficier de cette contribution des patients dans leur infrastructure de recherche aux ressources limitées.

> «Le respect de cette norme garantit au public que les droits, la sécurité et le bien-être des participants aux études sont protégés et que les données des essais cliniques sont fiables.»

Dans ce contexte, le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et le Centre d'Investigation et d'Epidemiologique Clinique (CIEC), en étroite collaboration

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

avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), organise régulièrement des formations de mise à jour pour expliquer les évolutions réglementaires constantes auxquelles font face les GCP. Chaque session, qui se déroule sur plusieurs après-midis, est ouverte aux cliniciens, infirmiers(ères), investigateurs d'études, chercheurs ainsi qu'aux personnels du site clinique et qu'à toute personne impliquée dans des projets de recherche clinique.

Une formation pour rendre ces nouveautés réglementaires plus compréhensibles

La protection des participants à des essais cliniques est conforme aux principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki. Il s'agit d'une déclaration de principes éthiques élaborée par la *World Medical Association*. Si, en principe, les concepts peuvent sembler intuitifs, la délimitation des lignes directrices réelles rend le processus de lancement d'un essai clinique intimidant.

Deux formations de mise à jour sur les GCP ont été organisées cette année sur plusieurs après-midis consécutifs afin de décortiquer les nouvelles directives en morceaux plus digestes, répartis selon des thématiques prédéfinies. La première formation, qui comprenait quatre sessions interactives en ligne, s'est déroulée au printemps et a commencé par aborder la définition exacte des principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

Au cours d'un après-midi dédié, dirigé par le Dr Ingrid Klingmann (experte en planification du développement des médicaments et en soutien à la gestion des sites, Pharmaplex bv, Bruxelles, Belgique, et présidente du conseil d'administration du Forum européen pour les bonnes pratiques cliniques (EFGCP)), les participants à cette formation ont exploré la Déclaration d'Helsinki, l'ICH-GCP et ses 13 principes. La même session traite également de l'importance du processus de consentement éclairé, qui doit être donné librement afin de permettre aux participants d'une étude de comprendre les avantages/risques et les conditions de l'essai, ainsi que la manière dont leur bien-être et leurs droits sont préservés.

Une autre session était consacrée au nouveau règlement sur les essais cliniques (règlement (UE) n° 536/2014). Il est entré en vigueur le 31 janvier 2022 et vise à harmoniser les processus de soumission, évaluation et surveillance des essais cliniques menés en Europe.

L'évolution majeure est la création du portail CTIS (*Clinical Trial Information System*), un point d'entrée unique pour les demandes et les autorisa-

Januvia®
(sitagliptine, MSD)
Janumet®
(sitagliptine/metformine, MSD)
BE-DIA-00079 - Date of last revision: 01/2022.

tions d'essais cliniques de l'ensemble des 27 États membres de l'Union européenne (UE) auxquels s'ajoutent Islande, Liechtenstein et Norvège, en tant que pays signataires du traité de l'Espace économique européen (EEE). Une période de trois ans est prévue pour une transition complète et aboutie au 31 janvier 2025.

Une session ultérieure a permis quant à elle de passer en revue les responsabilités d'un investigateur principal sur les sites d'essais, y compris des éléments tels que la conformité dans la gestion des documents, les éléments critiques de la conduite des essais cliniques et leur responsabilité dans les rapports de sécurité.

La première formation sur les GCP s'est achevée sur la gestion de la qualité adaptée aux risques dans les essais cliniques, avec une session interactive couvrant tous les aspects, de la définition des risques dans les essais cliniques à la manière dont ils doivent être évalués, gérés, surveillés et signalés.

Tous les participants ont ensuite eu la possibilité de passer un examen à choix multiples pour recevoir un certificat GCP. Pour ceux qui n'ont pas voulu participer au test ou n'ont pas réussi l'examen, un certificat de présence a été fourni à la place.

Au cours de l'été, en coopération avec le CHL, une deuxième formation de mise à jour sur les GCP a été organisée en face à face et consacrée aux aspects pratiques de l'implication des patients, patients experts et associations de patients dans les études cliniques. Pendant de nombreuses années, l'implication des patients dans les études cliniques s'est limitée à la participation aux études en tant que sujets participant.

Aujourd'hui, il est largement reconnu que les patients peuvent contribuer à améliorer le déroulement des études cliniques en les impliquant dans différentes étapes comme la conception de l'étude, la communication…

Ce bref cours a expliqué ce qu'était l'implication active des patients dans les études et a montré à travers des exemples pratiques les différents domaines d'implication obligatoire et volontaire des patients dans le processus des études cliniques.

Des outils appropriés pour définir les profils des patients, leurs rôles et pour recueillir leur contribution en fonction du type de recherche prévu ont également été expliqués, ainsi qu'un aperçu de la gouvernance mutuellement acceptée, des modèles contractuels et des stratégies pour trouver des patients appropriés et collaboratifs.

La session, codirigée par le Dr Klingmann et Sandrine Lavallé (responsable de l'implication des patients dans la recherche au sein de l'équipe communication du LIH), a été organisée récemment, en juin 2022. En plus d'aborder les aspects généraux de l'implication des patients, cette session de formation a également fourni des informations spécifiques au Luxembourg pour aider les parties intéressées à organiser et à réaliser un essai clinique dans le pays tout en donnant une voix aux patients.

«Grâce à l'interconnexion des infrastructures luxembourgeoises de recherche et de soins cliniques, à son positionnement idéal au cœur de l'Europe ainsi qu'aux ressources disponibles, le Luxembourg est un candidat de choix pour impliquer pro activement les patients dans l'étude de faisabilité et la conceptualisation des projets de recherche clinique futurs.»

Luxembourg: un pays qui a le potentiel d'ouvrir les projets initiés par les cliniciens à l'implication des patients dans la recherche

La recherche clinique est réalisée dans le but de générer de nouvelles connaissances sur la santé et les maladies. Le respect des principes des GCP garantit la protection des patients et la fiabilité des données générées. Elle sert également de base pour l'acceptation de publications et permet aux patients d'accéder à de nouveaux médicaments. Tous les acteurs de la recherche clinique doivent connaître cette norme. Cependant, malgré tous les efforts et la bonne volonté, il est nécessaire de continuer à l'améliorer.

«Grâce à l'interconnexion des infrastructures luxembourgeoises de recherche et de soins cliniques, à son positionnement idéal au cœur de l'Europe ainsi qu'aux ressources disponibles, le Luxembourg est un candidat de choix pour impliquer pro activement les patients dans l'étude de faisabilité et la conceptualisation des projets de recherche clinique futurs,» conclut Manon Gantenbein, responsable du CIEC au LIH. «*La compréhension et la conformité aux directives des GCP, y compris le fait de se tenir informé des mises à jour et des changements, est l'un des principaux moteurs qui transformeront ce potentiel en succès.*»

Les sessions de formation sur les GCP devraient se poursuivre en 2023. Pour de plus amples informations ou pour vous inscrire, veuillez contacter: infociec@lih.lu ■

NOUVEAU

HydraFlex Plus
Le confort articulaire de A à Z

De **nombreuses personnes** souffrent de **troubles articulaires**. HydraFlex Plus a été spécialement formulé pour les aider à retrouver **le plaisir de bouger**. Un complément alimentaire en **poudre** facile à ingérer !

- ✓ **Collagène, vitamine C, OPTI®-MSM et manganèse** construction du cartilage
- ✓ **Acide hyaluronique** hydratation du cartilage
- ✓ **Curcuma** maintien de la souplesse articulaire
- ✓ **Vitamine D, vitamine K2 et calcium** maintien des os en bon état

Complément alimentaire en vente en pharmacies et parapharmacies. 300 g (CNK 4523320 - P.P. 59 €) • 1 à 2 cc/jour (3 à 6 mois de cure)

Découvrez notre gamme complète sur **be-life.eu**

LABORATOIRE **BELGE**

Sans doute va-t-il cesser… ce hoquet permanent

Un homme de 70 ans se présente aux Urgences pour hoquet permanent depuis une quinzaine de jours.

Dr A.M. Bilas

Parmi ses multiples **antécédents**, on relève un diabète de type II avec complications microvasculaires, une hypertension artérielle (sténose de l'artère rénale gauche), une dyslipidémie, une cardiopathie ischémique (infarctus, deux stents en 2005), une rupture d'anévrysme de l'aorte abdominale (2015), traitée par mise en place d'une endoprothèse (contrôle 2022: anévrysme d'amont sur 40 x 38 mm avec thrombus pariétal), une insuffisance rénale chronique de stade IV (néphropathie diabétique + atrophie rénale gauche). Testing Covid positif 8 jours plus tôt chez un patient asymptomatique sur le plan respiratoire et digestif, ayant reçu 3 doses vaccinales.

Le traitement est fait d'acide acétylsalicylique, de benzodiazépines (anxiolytiques et inductrices de sommeil), bêta-bloquants à faible dose, diurétiques de l'anse et antidiabétiques (sulfamide hypoglycémiant et insuline à longue durée d'action).

L'examen clinique est banal: auscultation pulmonaire normale, bruits cardiaques sourds, sans souffle audible, pas d'œdème déclive, légère sensibilité épigastrique à la palpation de l'abdomen, pas de déficit neurologique.

La biologie réalisée à l'admission indique une CRP à 11 mg/l, une créatininémie à 3.34 mg/dl (MDRD2 calculé à 19 ml/min/1.73 m²) et des d-dimères à > 17.500 µg/l.

La **PCR Covid**, systématique, rentre positive. **L'ECG** est banal, de même que le **scanner cérébral**.

Le **scanner throraco-abdominal** (sans contraste) met en évidence une dilatation anévrismale de l'aorte thoracique descendante de 54 mm de diamètre, sur 5 cm de hauteur au niveau de son tiers moyen. Il existe une petite hernie hiatale par glissement, pas de foyer pulmonaire systématisé ni d'image en verre dépoli évocatrice de pneumopathie virale. La dilatation anévrismale de l'aorte sous-rénale est stable. Sont également décrites l'hypotrophie prononcée connue du rein gauche, des lithiases vésiculaires et une diverticulose sigmoïdienne non compliquées.

Le patient est perfusé et hospitalisé pour prise en charge du hoquet persistant.

La prise de sang ultérieure montrera une discrète hyperleucocytose (12.800/mm³) neutrophilique, une CRP stable, une amélioration de la fonction rénale (MDRD2 à 24) et une discrète hypokaliémie (sur dilution).

Une **échographie cardiaque** transthoracique est réalisée dans de mauvaises conditions d'échogénicité et décrit un ventricule gauche non dilaté, non hypertrophié avec bonne fraction d'éjection (65% visuellement) et cinétique segmentaire semblant homogène; pas de valvulopathie significative; discrète dilatation de l'oreillette gauche et du ventricule droit et signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire (probabilité modérée), justifiant l'exclusion d'une embolie pulmonaire.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion ne trouvera aucun argument pour une embolie pulmonaire aigüe.

La gastroscopie est strictement normale, sans signe de reflux.

Le chirurgien vasculaire émettra la possibilité d'irritation phrénique gauche par l'anévrysme de l'aorte thoracique descendante. Vu l'âge et les antécédents du patient, il s'oriente vers la mise en place d'une endoprothèse, bien que la solution proposée soit probablement moins efficace qu'une prothèse par thoracotomie ouverte pour réduire le volume anévrysmal.

Sur le plan thérapeutique, le patient a été perfusé avec du métoclopramide à dose adaptée à l'insuffisance rénale et a reçu de l'halopéridol per os dont la posologie a dû être revue à la baisse suite à une altération de la vigilance.

La symptomatologie s'est améliorée au 7e jour, permettant une décroissance thérapeutique jusqu'à l'arrêt de toute médication au 17e jour, sans récidive du hoquet.

SUITE PAGE 47

IMFINZI™▼
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMFINZI + EP is the ONLY IO COMBINATION to demonstrate 3-YEAR OS in ES-SCLC[1,3]

THERAPEUTIC INDICATIONS OF IMFINZI® IN LUNG CANCER[1,2]:

- **Irresectable stage III NSCLC** with PD-L1 expression on ≥ 1% of tumour cells and without progression after concomitant or sequential chemoradiotherapy
- **First-line treatment of ES-SCLC**, in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin

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

AstraZeneca

1. SmPC Imfinzi®. 2. RIZIV/INAMI/Liste Positive website, consulted on 27/07/2022. 3. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al; Durvalumab +/- tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the Phase 3 CASPIAN study. Abstract LBA61; 2021 ESMO congress.
NSCLC: non-small-cell lung cancer. ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer. OS: overall survival.
▼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.

NS ID XL-2537-Revision date 02/2022-LB Local code 162

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

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé. Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Posologie. La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI. Indication :** CBNPC localement avancé ; **Dose recommandée d'IMFINZI :** 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines[a] ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois[b]. **Indication :** CBPC-SE ; **Dose recommandée d'IMFINZI :** 1 500 mg[c] en association avec une chimiothérapie[d,e] toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. [a] Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [b] Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. [c] Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [d] Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. [e] Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou le cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement. Effets indésirables [Intensité[a]/ Modification du traitement par IMFINZI/ Traitement par corticoïdes sauf indication contraire] : Pneumopathie immuno-médiée/pneumopathie interstitielle :** Intensité[a]: Grade 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Hépatite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-≤8 x LSN ou une bilirubine totale > 3- ≤ 5 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Colite ou diarrhée immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 ou 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Hyperthyroïdie immuno-médiée, thyroïdite :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Traitement symptomatique, voir rubrique 'Effets indésirables'. **Hypothyroïdie immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Pas de changements ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué. **Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué. **Diabète sucré de type 1 immuno-médié :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Pas de changements ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué. **Néphrite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale) ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde) :** Intensité[a]: Grade 2 pendant > 1 semaine ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Myocardite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie[b]. **Myosite/ Polymyosite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 ou 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement[c] ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Réactions liées à la perfusion :** Intensité[a]: Grade 1 ou 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion ; Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement. **Infection :** Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable. **Myasthénie grave :** Intensité[a]: Grade 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Tout Grade présentant des signes d'insuffisance respiratoire ou dysautonomie ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Autres effets indésirables immuno-médiés :** Intensité[a]: Grade 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 mg/kg/jour à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 mg/kg/jour à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie. [a] Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. [b] En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (Grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. [c] Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en Grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. En fonction de l'intensité de l'effet indésirable, IMFINZI devra être suspendu et des corticoïdes devront être administrés. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un Grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un Grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 (sévères) et pour tout effet indésirable immuno-médié de grade 4 (menaçant le pronostic vital), à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal de substitution. Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faut suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de Grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un Grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de Grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de Grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basé sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). *Populations particulières. Population pédiatrique.* La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Sujet âgé.* Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. *Insuffisance rénale.* Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique.* Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Mode d'administration. IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables.** Résumé du profil de tolérance. La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopécie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). Liste tabulée des effets indésirables. Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie. Infections et infestations :** Infections des voies respiratoires supérieures[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 13,5 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Pneumonie[b,c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,9 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 3,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 5,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,9. Candidose buccale : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 2,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Infections dentaires et des tissus mous buccaux[d] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Grippe : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Neutropénie[e] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 48,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 29,1. Anémie : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 38,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 9,1. Thrombocytopénie[f] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 21,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 6,8. Leucopénie[g] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 20,0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 7,9. Neutropénie fébrile : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 6,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 5,3. Pancytopénie : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,5. Thrombopénie immunitaire[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. **Affections endocriniennes :** Hypothyroïdie[h] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 10,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Hyperthyroïdie[i] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 4,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Thyroïdite[j] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Insuffisance surrénalienne : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Diabète sucré de type 1 : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Hypopituitarisme/hypophysite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Diabète insipide : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Diminution de l'appétit : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 18,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. **Affections du système nerveux :** Myasthénie grave : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare[k] : <0.1. Encéphalite non infectieuse : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquence indéterminée[l]. Méningite[m] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Syndrome de Guillain-Barré : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquence indéterminée. **Affections cardiaques :** Myocardite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Toux / toux productive : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 21,5 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 14,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Pneumopathie inflammatoire[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 2,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Dysphonie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Pneumopathie interstitielle diffuse : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Affections gastro-intestinales :** Diarrhées : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,1. Douleur abdominale[n] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 12,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Colite[o] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,9 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Nausées : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 33,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Constipation : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Vomissements : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 14,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Stomatite[p] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 6,0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Pancréatite[q] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,2 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2. **Affections hépatobiliaires :** Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée[c,r] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 2,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,9. Hépatite[c,s] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,1. Pancréatite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,2 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Éruption cutanée[t] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,0 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Prurit[u] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 10,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 7,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Sueurs nocturnes : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Dermatite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Alopécie : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 31,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,1. Pemphigoïde[v] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Myalgie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 5,9 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Myosite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,2 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Polymyosite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare[w] : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Arthralgie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 10,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 2,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. **Affections du rein et des voies urinaires :** Créatininémie augmentée : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,5 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Dysurie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Néphrite[x] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Cystite non infectieuse : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fièvre : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 13,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Œdème périphérique[y] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 6,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Fatigue[z] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 32,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 3,4. **Lésions, intoxication et complications liées aux procédures :** Réaction liée à la perfusion[aa] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. [a] inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. [b] inclut infection pulmonaire, pneumonie à Pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à legionella. [c] y compris d'issue fatale. [d] inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. [e] inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles. [f] inclut thrombocytopénie et baisse du taux de plaquettes. [g] inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs. [h] inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. [i] inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. [j] inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. [k] la fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de Grade >2. [l] la fréquence rapportée des essais cliniques en cours sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare et inclus 2 événements d'encéphalite, un était de grade 5 fatal (encéphalite immuno-médiée) et un était de grade 2 (encéphalite autoimmune). [m] inclut méningite et méningite non infectieuse. [n] inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. [o] inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. [p] inclut stomatite et inflammation des muqueuses. [q] inclut pancréatite et pancréatite aigüe. [r] inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. [s] inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. [t] inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. [u] inclut prurit généralisé et prurit. [v] inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. [w] une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. [x] inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. [y] inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. [z] inclut fatigue et asthénie. [aa] inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. Description des effets indésirables sélectionnés. IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. *Pneumopathie immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de Grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de Grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de Grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients.Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %).Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de Grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de Grade 5 (fatal) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. *Hépatite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de Grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de Grade 4 chez 1 (<0,1 %) patients et de Grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. *Colite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de Grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. *Endocrinopathies immuno-médiées. Hypothyroïdie immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de Grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. *Hyperthyroïdie immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de Grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêtabloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. *Thyroïdite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de Grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médiée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite. *Insuffisance surrénalienne immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de Grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne immuno-médiée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. *Diabète sucré de type 1 immuno-médié.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (Grade 3). Le délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médié. L'événement est résolutif chez ce patient. *Hypophysite/hypopituitarisme immuno-médié(e).* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite / un hypopituitarisme immuno-médié(e) est survenu(e) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de Grade 3. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophysite / hypopituitarisme immuno-médié(e). *Néphrite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de Grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. *Réaction cutanée immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de Grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. *Réactions liées à la perfusion.* Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de Grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de Grade 4 ou 5 n'est survenu. *Anomalies du bilan biologique.* Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de Grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout Grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < LIN de tout Grade était de 18,1 %.Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de Grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout Grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < LIN de tout Grade était de 31,3 %. Immunogénicité. L'immunogénicité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2280) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. Sujet âgé. Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. 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, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg. L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2478 5592. E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg. EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 06-2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Le hoquet ou «Singultus»

Le hoquet aigu, qui dure moins de 48h, est un symptôme familier et chacun d'entre nous l'a déjà probablement expérimenté. Lorsqu'il dure plus de 2 jours, il est dit persistant. Il peut être permanent ou récurrent. Le hoquet réfractaire est une crise de hoquet durant plus d'un mois.

Le Guinness Book indique que M. Charles Osborne a vécu le hoquet permanent le plus long: il a duré plus de 68 ans et aurait totalisé plus de 420 millions de «hic»! Et le patient a fini par en être débarrassé de son vivant.

Le hoquet persistant, qu'il soit intermittent ou continu, a un impact sur la qualité de vie, interférant notamment avec l'humeur, l'alimentation, les relations sociales et le sommeil.

Epidémiologie

L'incidence et la prévalence du hoquet persistant et réfractaire n'ont pas été étudiées. Il toucherait 3% de la population générale et concerne plus souvent les hommes que les femmes. Plus fréquent dans certaines pathologies, des plaintes de hoquet persistant sont émises par 20% des patients avec maladie de Parkinson et 10% de la population avec symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO).

Physiopathologie

Le hoquet correspond à des contractions musculaires involontaires, coordonnées et répétitives (de 4 à 60x/min) du diaphragme et le plus souvent des muscles intercostaux. Ces myoclonies conduisent à une entrée d'air qui est interrompue par la fermeture de la glotte (responsable du «hic» sonore caractéristique).

Le hoquet est fréquent in utero et pourrait jouer un rôle dans l'entraînement des muscles inspiratoires du fœtus alors qu'on ne lui connait aucune fonction chez l'enfant ou l'adulte.

Il est admis qu'il est généré par un arc réflexe dont la composante afférente est le nerf vague, les nerfs phréniques ou les fibres nerveuses sympathiques thoraciques D6-D12. La composante centrale est assez diffuse, incluant la moelle épinière C3-C5, le bulbe rachidien (près du centre respiratoire), la formation réticulée et l'hypothalamus. Les neurotransmetteurs impliqués dans sa modulation sont dopaminergiques et GABA-ergiques.

La réponse efférente dépend du nerf phrénique (le plus souvent unilatéralement) qui contracte le diaphragme et éventuellement des nerfs accessoires intercostaux.

A cet arc réflexe s'ajoute une fermeture réflexe de la glotte (via la branche laryngée récurrente du nerf vague).

Etiologies

Toute pathologie structurelle ou fonctionnelle portant sur l'un des constituants de l'arc réflexe est susceptible de déclencher un hoquet en stimulant les afférences vagales ou phréniques et en activant le centre du hoquet dans le système nerveux central (SNC).

Plus de 100 associations ont été décrites avec différentes pathologies, la plupart n'étant cependant basées que sur des rapports de cas individuels. Le tableau 1 donne un aperçu des causes possibles du hoquet persistant.

La distension de l'estomac est la cause la plus fréquente du hoquet aigu. Le

«Le hoquet correspond à des contractions musculaires involontaires, coordonnées et répétitives du diaphragme et le plus souvent des muscles intercostaux.»

Tableau 1. Pathologies liées au hoquet

Atteinte du SNC	Atteinte du système GI	Atteinte ORL/système respiratoire	Atteinte cardio-vasculaire	Médicaments	Autres causes
Vasculaire: AVC ischémique ou hémorragique, artérite temporale, malformation artérielle	Distension gastrique	Rhinite, otite, pharyngite, laryngite	Ischémie myocardique	Benzodiazépines	Trouble ionique: Hyponatrémie Hypokaliémie Hypocalcémie
Tumeur cérébrale	RGO, hernie hiatale	Corps étranger (nez ou CAE)	Péricardite	Opiacés	Insuffisance rénale, urémie
Traumatisme crânien	Tumeur de l'œsophage	Zona	Anévrysme de l'aorte thoracique	Stéroïdes (dexaméthasone)	Hyperglycémie
Infection: méningite, encéphalite, abcès cérébral, neurosyphilis	Maladie de Crohn	Tumeur du cou, thoracique, médiastinale		Agonistes dopaminergiques	Toxines
Auto-immune : neuromyélite optique, sclérose en plaques	Ulcère peptique, gastrite	Bronchite, pneumonie, empyème, pleurésie, médiastinite		Chimiothérapie (dérivés du platine)	Alcool ou drogue
Maladie de Parkinson	Pancréatite	Tuberculose, adénomégalie		Barbituriques	Intubation oro-pharyngée
Epilepsie	Abcès abdominal	Asthme		Antibiotiques (macrolides)	Pose d'un cathéter veineux central
Hydrocéphalie	Tumeur abdominale	Embolie pulmonaire		Agents anesthésiques	Psychogène: stress, anxiété, excitation, peur, anorexie mentale, schizophrénie
Syringomyélie	Pathologie biliaire, hépatite	Hypocapnie			Goitre
	Occlusion intestinale				
	Endoscopie				
	Chirurgie thoracique ou abdominale haute				

AVC: accident vasculaire cérébral. CAE : conduit auditif externe

réflexe peut aussi être déclenché par l'ingestion de piment fort, d'alcool, la consommation tabagique ou autres irritants gastro-intestinaux (GI) ou respiratoire.

Le RGO peut être la cause et la conséquence du hoquet: celui-ci est en effet capable d'inhiber la motilité œsophagienne, réduire la pression du sphincter œsophagien inférieur et interférer sur l'anatomie de la jonction œsogastrique, tous ces facteurs favorisant le reflux.

Un cancer avancé a été mentionné dans 3,9 à 4,8% des cas de hoquet persistant. Dans une série, plus de 25% des patients atteints d'un carcinome de l'œsophage ont signalé au moins une crise de hoquet de plus de 48h.

L'origine psychogène (surexcitation, anxiété, stress) ne doit pas être négligée, surtout si elle est accompagnée d'une respiration excessive ou d'une aérophagie, mais reste un diagnostic d'exclusion, surtout si le hoquet persiste durant le sommeil.

Le hoquet peut aussi être un effet indésirable de certains médicaments : benzodiazépines et barbituriques, opiacés, stéroïdes, antibiotiques…

Prise en charge

Le hoquet aigu ne requiert généralement pas de traitement. Différentes manœuvres physiques ont été proposées pour l'écourter, avec des succès mitigés et aucune preuve scientifique sérieuse d'efficacité.

Citons les manœuvres de stimulation nasopharyngée (inhalation de sels odorants), de stimulation oropharyngée (eau glacée), stimulation vagale (compresse froide, peur induite, vomissements provoqués) ou encore des manœuvres respiratoires (blocage du souffle à l'inspiration ou à l'expiration, rebreathing, manœuvre de Valsalva…).

Des études physiologiques ont montré que la fréquence du hoquet diminue à mesure que la PaCO2 augmente, suggérant que les méthodes faisant intervenir l'apnée pourraient être efficaces.

Le hoquet récurrent ou persistant doit être investigué, à la recherche d'une pathologie organique.

L'examen clinique sera complet (thoracique, abdominal, neurologique) et s'attardera au nez, aux oreilles, au cou et à la gorge.

Une biologie de routine recherche une cause infectieuse, des troubles métaboliques…

L'imagerie est orientée par le contexte et comprendra un scanner de la tête, du thorax et de l'abdomen pour détecter une pathologie compressive du nerf vague ou du nerf phrénique ainsi qu'une IRM de la tête et du cou en présence de signes neurologiques (étude du tronc cérébral et des nerfs crâniens).

Une *endoscopie digestive haute* est également indiquée. En l'absence d'orientation, un reflux, cause fréquente de hoquet persistant ou récurrent, sera recherché par manométrie et/ou pHmétrie de 24h.

Tableau 2. Traitement empirique proposé dans le hoquet persistant

Traitement pharmacologique proposé	Niveau de preuve
1ère ligne: - Baclofène (3 x 5 à 20mg/j) - Gabapentine (3 x 300 à 600mg/j) - Prégabaline (2 x 75 à 150mg/j)	 2b 4 5
2e ligne: - Métoclopramide (3 x 10mg/j) - Dompéridone (3 x 10mg/j)	 2b 5
3e ligne: - Chlorpromazine (jusqu'à 4 x 25 à 50mg/j)	 4
Autres: - Carbamazépine (3 à 4 x 100 à 300mg/j) - Valproate (titration à 20mg/kg/j) - Phénytoïne (3 x 100mg/j) - Nifédipine (60 à 180mg/j) - Amitriptylline	 4 4 5 4 5

Le traitement est bien entendu le traitement de la cause chaque fois que cela est possible. Il peut aller de la simple prescription d'un inhibiteur de la pompe à proton en cas de reflux (améliorant la sévérité subjective du hoquet dans 66% des cas, y compris son arrêt chez 1/3 des patients) à la thoracotomie en cas de tumeur thoracique.

En l'absence de cause identifiée ou de traitement étiologique possible, un traitement empirique sera administré. Comme c'est souvent le cas, le grand nombre de traitements proposés reflète l'inefficacité relative de chacun d'entre eux.

Aucune méta-analyse n'est disponible, les études publiées étant trop hétérogènes et présentant des biais importants.

Une revue systématique [1] a été publiée en 2015 et porte sur 15 publications et 341 patients. Le baclofène et le métoclopramide se sont révélés efficaces dans les deux seules études contrôlées randomisées disponibles sur le sujet mais elles sont peu puissantes (n = 36 et n = 30 respectivement). La gabapentine et la chlorpromazine sont également décrites efficaces. Sur le long terme le baclofène, la gabapentine et la prégabaline sont moins susceptibles de provoquer des effets indésirables que les neuroleptiques.

Le Tableau 2 reprend les traitements proposés. Il faut remarquer que le choix des médicaments sélectionnés dans les séries a fortement été influencé par la spécialité de l'auteur (neuroleptiques, métoclopramide ou baclofène pour les médecins généralistes et gastro-entérologues, baclofène ou anticonvulsivants pour les neurologues) et que certains proposent les IPP en traitement empirique d'essai vu la fréquence de l'association du hoquet persistant et du RGO.

Plusieurs études ont documenté l'effet de l'acupuncture et d'autres thérapies non pharmacologiques et ont fait l'objet d'une évaluation (Tableau 3): toutes ces techniques peuvent être

«Des études physiologiques ont montré que la fréquence du hoquet diminue à mesure que la PaCO2 augmente, suggérant que les méthodes faisant intervenir l'apnée pourraient être efficaces.»

efficaces mais aucune n'apporte de données de haute qualité.

Hoquet et Covid

Depuis le début de l'épidémie de Covid-19, le hoquet persistant a fait l'objet de plusieurs rapports de cas suggérant qu'il pourrait être une présentation atypique de l'infection par le SARS-Cov2, bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves pour confirmer une causalité.

Une revue de la littérature [2] portant sur 13 publications (11 rapports de cas et 2 séries de cas) incluant 16 patients (15 hommes et 1 femme) hospitalisés avec la Covid-19 indique que le hoquet était généralement présent avant le diagnostic de Covid; l'âge moyen des patients était de 56 ans et la durée moyenne du hoquet rapportée pour 14 patients était de 4,6 jours.

La plupart des patients ont reçu de la dexaméthasone, de l'azithromycine, de l'ivermectine et/ou de la ceftriaxone pour traiter la Covid.

Le métoclopramide, la chlorpromazine et le baclofène ont été utilisés comme traitement du hoquet. La majorité des patients a montré une amélioration rapide après le début du traitement et le hoquet a généralement cessé.

Chez les patients atteints de Covid-19, le hoquet persistant semble avoir une origine complexe et plusieurs théories sont proposées. L'une implique la pneumonie virale en tant qu'irritant d'origine inflammatoire des nerfs vagues ou phréniques.

> «Le hoquet persistant pourrait par ailleurs être une manifestation atypique inaugurale de l'infection par le SARSCov2 qu'il convient de connaître mais ceci demande confirmation.»

L'administration de médicaments susceptibles de stimuler le système nerveux (central ou GI) pourrait aussi intervenir, notamment les corticoïdes et les antibiotiques, mais il n'y a pas suffisamment de preuves pour suggérer une origine médicamenteuse.

D'autres causes ont été proposées: l'encéphalite virale léthargique (l'examen du LCR n'a pas été réalisé chez les patients inclus), l'encéphalite para-infectieuse à médiation immunitaire, le trouble somatoforme chez des patients anxieux ou en détresse psychologique, les troubles métaboliques, notamment ioniques.

Il pourrait aussi s'agir d'une manifestation de myoclonies abdominales (décrites dans la Covid) masquées par le hoquet lui-même mais aucun rapport de cas ne fait mention de douleurs abdominales paroxystiques.

Les patients étaient par ailleurs exempts de causes cardiovasculaires, de distension abdominale ou d'inflammation gastro-œsophagienne.

Conclusion

Le hoquet fait encore partie des mystères de la médecine. Il est admis qu'il est généré par un arc réflexe et les multiples manœuvres proposées pour écourter le hoquet aigu ont pour objectif d'intervenir sur celui-ci. Le hoquet persistant requiert un bilan étiologique et son traitement est causal. Lorsque cela n'est pas possible, différents traitements pharmacologiques ou non sont proposés mais n'ont pas de base scientifique solide, reposant le plus souvent sur l'expérience clinique du praticien, des rapports de cas ou des petites séries.

Le hoquet persistant pourrait par ailleurs être une manifestation atypique inaugurale de l'infection par le SARS-Cov2 qu'il convient de connaître mais ceci demande confirmation. Le cas clinique que nous avons décrit illustre la complexité d'arrêter une cause unique à un hoquet persistant. ■

Tableau 3. Traitements non pharmacologiques proposés dans le hoquet persistant

Technique	Niveau de preuve
Hypnose	5
Acupuncture (classique ou auriculothérapie)	4
Bloc nerveux C3-C5, phrénique, nerf vague	5
Stimulateur du nerf vague, dispositif de neuromodulation	5

Références:
(1) Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Nov;42(9):1037-50. doi: 10.1111/apt.13374. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26307025.

(2) Giannos P, Katsikas Triantafyllidis K, Geropoulos G, Kechagias KS. Persistent Hiccups as an Atypical Presentation of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of Case Reports. Front Neurol. 2022 Apr 4;13:819624. doi: 10.3389/fneur.2022.819624. PMID: 35444608; PMCID: PMC9014175.

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT : Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼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 :** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - EU/1/17/1236/001, EU/1/17/1236/002, EU/1/17/1236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalant à 55 microgrammes d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalant à 62,5 microgrammes d'umeclidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate). Excipient à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (monohydraté). **Indications thérapeutiques :** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **Posologie et mode d'administration :** Posologie : *Adultes :* La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. *Populations spécifiques :* Patients âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (vois rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 5.2 du RCP complet). *Population pédiatrique :* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. Mode d'administration : Voie inhalée exclusivement. **Instructions pour l'utilisation du dispositif :** Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). **a) Préparation de la dose à inhaler :** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. **b) Comment prendre le médicament :** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. • Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). • Retirer l'inhalateur de la bouche. • Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. **c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche :**

TRELEGY Ellipta	Prix public (TVA incl.)
92/55/22 mcg **1 x 30 doses**	**60,01 €**
92/55/22 mcg **3 x 30 doses**	**157,20 €**

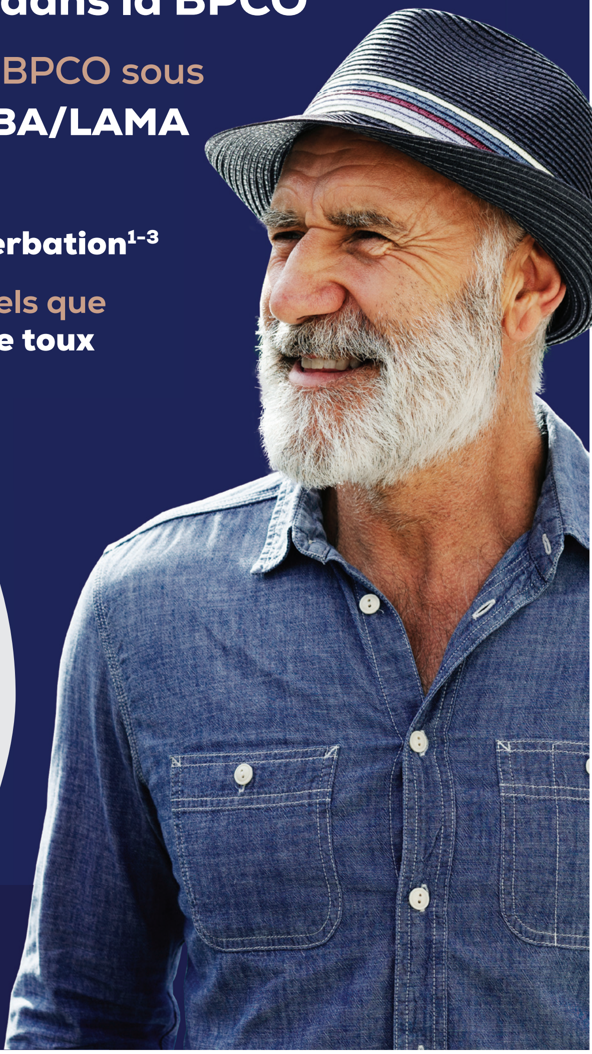
Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut
de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin
bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concer-
du RCP complet. **Contre-indications :** Hypersensibilité aux
la rubrique 6.1 du RCP complet. **Mises en garde spéciales**
pas être utilisé chez les patients présentant un asthme,
Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes
l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des
aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours).
consommation de bronchodilatateurs de courte durée
détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggra-
Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de
pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis
l'arrêt du traitement.
nistration de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilan-
manifestant par la survenue de sifflements et d'un
pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient.
Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état
doit être envisagé si besoin. Effets cardiovasculaires :
cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachy-
d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que
tel que le vilanterol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit
une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant
prudence est requise chez les patients présentant une
Trelegy Ellipta. La survenue d'éventuels effets indésirables
Effets systémiques liés à la corticothérapie : Des effets
inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses
ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corti-
peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie
tion de tout autre symptôme visuel au cours d'une corti-
recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome,
séreuse centrale, décrits avec l'administration de corti-
associées : Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence
sion ou une thyréotoxicose, ou chez ceux développant des
giques. Trelegy Ellipta doit être administré avec
pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée.
avec précaution chez les patients présentant un
tion urinaire. Il conviendra de les informer des signes et
l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter
apparaissent. Pneumonie chez les patients présentant
pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a
recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne
études cliniques disponibles, ce risque semble augmen-
données disponibles ne permettent pas de considérer
varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il
présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de
aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.
masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO
monie. Hypokaliémie : Chez certains patients, les
hypokaliémie significative pouvant provoquer des effets
de potassium est généralement transitoire et ne requiert
sées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement signi-
thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée
ments pouvant également provoquer une hypokaliémie.
bêta$_2$- adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycé-
furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol, il n'a pas
mie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'aug-
patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/
de la prescription chez des patients diabétiques. A l'ini-
plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques.
patients présentant une intolérance héréditaire rare au
sorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce
tolérance : Les effets indésirables les plus fréquemment
(7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires
profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir
(ou signalements) spontanés. La première étude compre-
cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont
vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une
patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/
grammes une fois par jour pendant 52 semaines
FULFIL). La seconde étude comprenait des données de
recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidi-
de 528 patients recevant l'association furoate de flutica-
(55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées
étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151
furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose
des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux
Lorsque les fréquences de survenue des effets indési-
plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau
par classe de systèmes d'organes selon la classification
réactions indésirables est définie selon les conventions
‹ 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, ‹ 1/100) ; rare (≥ 1/10 000,
née (ne peut être estimée sur la base des données dispo-
tations. **Effets indésirables :** Pneumonie, infection des
rhinite, sinusite, syndrome grippal, rhinopharyngite,
urinaires. **Fréquence :** Fréquent. - **Effets indésirables :**
fréquent. • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles du
d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, angio-œdème,
de systèmes d'organes : Troubles du système nerveux.
Effets indésirables : Dysgueusie. **Fréquence :** Peu fréquent.
indésirables : Vision floue (voir rubrique 4.4), glaucome,
sirables : Augmentation de la pression intraoculaire.
Troubles cardiaques. **Effets indésirables :** Tachyarythmie
Fréquence : Peu fréquent. • **Classe de systèmes d'or-**
naux. **Effets indésirables :** Toux, douleur oropharyngée.
Fréquence : Peu fréquent. • **Classe de systèmes d'or-**

Trelegy Ellipta

La Trithérapie dans la BPCO

Pour vos patients BPCO sous **ICS/LABA** ou **LABA/LAMA** qui présentent :

- un **risque d'exacerbation**[1-3]
- des symptômes tels que **la dyspnée** ou **une toux persistante**[1-4]



Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS/LABA ou LABA/LAMA[1]. Les effets secondaires les plus fréquents avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%).[1]

jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec
de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la
nant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6
substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à
et précautions d'emploi : Asthme : Trelegy Ellipta ne doit
car il n'a pas été étudié dans cette population de patients.
aigus : Il n'existe pas de données cliniques concernant
épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation
Aggravation de la BPCO : Une augmentation de la
d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une
vation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy
la BPCO devront être réévalués. Les patients ne doivent
médical car les symptômes pourraient réapparaître à
Bronchospasme paradoxal : L'admi-
terol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se
essoufflement immédiatement après l'administration, et
En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par
du patient doit être évalué et, un traitement alternatif
Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies
cardie), peuvent être observés suite à l'administration
l'umeclidinium ou de médicaments sympathomimétiques
être utilisé avec prudence chez les patients présentant
engager le pronostic vital. Insuffisance hépatique : La
insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par
systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée.
systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie
au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de
cothérapie orale. Troubles visuels : Des troubles visuels
systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'appari-
cothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la
ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie
costéroïdes par voie systémique ou locale. Pathologies
chez les patients présentant des antécédents de convul-
réponses inhabituelles aux agonistes bêta$_2$-adréner-
précaution chez les patients présentant une tuberculose
Activité anticholinergique : Trelegy Ellipta doit être utilisé
glaucome à angle fermé ou des antécédents de réten-
symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de
immédiatement un médecin si de tels symptômes
une BPCO : Une augmentation de l'incidence des cas de
été observée chez les patients présentant une BPCO et
soit pas formellement démontré dans toutes les
ter avec la dose de corticoïde administrée. Les
que le niveau du risque de survenue de pneumonie
convient de rester vigilant chez les patients
pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter
Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de
sont des facteurs de risques de survenue de pneu-
agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entraîner une
indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sérique
pas de supplémentation. Dans les études cliniques réali-
ficatif de type hypokaliémie n'a été observé à la dose
lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médica-
Hyperglycémie : Chez certains patients, les agonistes
mie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le
été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycé-
mentation de la glycémie ont été rapportés chez les
umeclidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors
tiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera
Excipients : Ce médicament contient du lactose. Les
galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malab-
médicament. **Effets indésirables :** Résumé du profil de
rapportés avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite
hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables : Le
de trois études cliniques de phase III et des notifications
nait des données de sécurité des études cliniques au
reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/
fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces
umeclidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 micro-
maximum, avec comparateur actif (étude CTT116853,
sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et
nium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et
sone/vilanterol (92/22 microgrammes) plus umeclidinium
allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième
patients présentant une BPCO et recevant l'association
de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant
comparateurs actifs (étude CTT116855, IMPACT).
rables différaient en fonction des études, la fréquence la
ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous
classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des
suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100,
‹ 1/1 000) ; très rare (‹ 1/10 000) ; et fréquence indétermi-
nibles). **Classe de systèmes d'organes :** Infections et infes-
voies respiratoires supérieures, bronchite, pharyngite,
candidose buccale et pharyngée, infection des voies
Infection virale des voies respiratoires. **Fréquence :** Peu
système immunitaire. **Effets indésirables :** Réactions
urticaire et éruption cutanée. **Fréquence :** Rare. • **Classe**
Effets indésirables : Céphalée. **Fréquence :** Fréquent. -
• **Classe de systèmes d'organes :** Troubles oculaires. **Effets**
douleur oculaire. **Fréquence :** Peu fréquent. - **Effets indé-**
Fréquence : Rare. • **Classe de systèmes d'organes :**
supraventriculaire, tachycardie, fibrillation auriculaire.
ganes : Troubles respiratoires, thoraciques et médiasti-
Fréquence : Fréquent. - **Effets indésirables :** Dysphonie.
ganes : Troubles gastro-intestinaux. **Effets indésirables :**

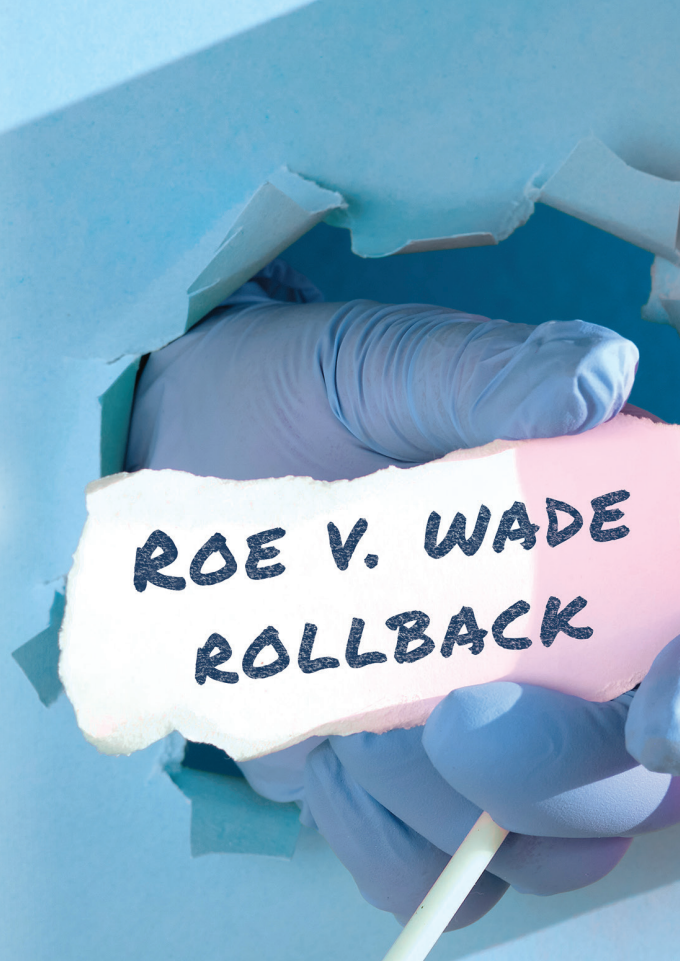
Constipation, sécheresse buccale. **Fréquence :** Fréquent, peu fréquent. • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles musculo-squelettiques et systémiques. **Effets indésirables :** Arthralgie, douleur dorsale. **Fréquence :** Fréquent. - **Effets indésirables :** Fractures. **Fréquence :** Peu fréquent. • Description des effets indésirables sélectionnés : Pneumonie : Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit ‹ 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez ‹ 1 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association umeclidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umeclidinium/vilanterol. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles - Madou - Site internet: www.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 :** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 11/2021(v06). **MODE DE DÉLIVRANCE :** Sur prescription médicale. **Abréviations : BPCO:** bronchopneumopathie chronique obstructive; **ICS**: corticostéroïde inhalé; **LABA**:bêta-2 agoniste de longue durée d'action; **LAMA**: anticholinergique de longue durée d'action.

Références : **1.** Daley-Yates PT et al. Br J Clin Pharmacol 2020. **2.** Feldman G et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016 ; 11:719–730. **3.** Laine DI. Exp Rev Clin Pharmacol 2010; 3:43–53 **4.** Laine DI. J Med Chem 2009; 52:2493–2505. **5.** Slack RJ et al. J Pharmacol Exp Ther 2013; 344:218–230. **6.** Hanania N et al. Chest 2012; 142:119–127 **7.** Kempsford R et al. Pulm Pharmacol Ther 2013; 26(2):256–264. **8.** Biggadike K et al. J Med Chem 2008; 51:3349–3352. **9.** TRELEGY Ellipta SmPC **10.** van der Palen J et al. NPJ Prim Care Respir Med 2016; 26:16079. **11.** Svedsater H et al. BMC Pulm Med 2013; 13:72. **12.** Riley JH et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11:1873–1880.

PM-BE-FVU-ADVT-220004 - Janvier 2022 - E.R: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre - Belgique

TRELEGY ELLIPTA
furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol

Tout comprendre sur le renversement de l'arrêt Roe v. Wade et l'avortement aux États-Unis



À la fin du mois de juin, la décision de la Cour suprême américaine de renverser sa propre jurisprudence en matière d'avortement a fait grand bruit. Il est rare qu'un jugement soit autant commenté et débattu à travers le monde. Mais quels ont été les arguments invoqués par les juges pour renverser une jurisprudence vieille de cinquante ans? Revenons sur l'arrêt Roe v. Wade, prononcé en 1973, et sur l'arrêt Dobbs, rendu cette année, afin de comprendre comment la décision de quelques juges peut avoir des conséquences sur le droit de millions de femmes.

Romain Mertens
Chercheur en droits fondamentaux (UNamur)

L'affaire émane du Mississipi. Une loi votée en 2018 y interdit l'avortement au-delà de 15 semaines, sauf cas d'urgence médicale ou de sévère malformation du fœtus. Après plusieurs procédures judiciaires intentées par une association, la question de la constitutionnalité de la loi est arrivée devant la Cour suprême. En 1973, c'était de l'État très conservateur du Texas que l'affaire *Roe v. Wade* émanait. Une femme enceinte était à l'origine du recours, tandis qu'un médecin poursuivi pour avoir réalisé des avortements avait pu intervenir dans les débats. Commençons par examiner cette affaire, avant de se pencher sur la décision rendue en juin dernier.

L'arrêt Roe v. Wade, consécration du droit à l'avortement

L'arrêt prononcé par la Cour suprême américaine en 1973 est solidement documenté. Il faut dire qu'à l'époque, une majorité d'États continuent à interdire largement l'avortement. Les juges doivent donc soigneusement motiver leur décision. Tout d'abord, ils examinent la prohibition de l'avortement depuis l'antiquité jusqu'à la naissance des États-Unis. Les juges observent ainsi que «*la femme jouissait d'un droit d'interrompre sa grossesse beaucoup plus large*» à l'époque de l'adoption de la Constitution américaine et durant la majeure partie du 19e siècle qu'en 1973. En outre, l'avis d'instances médicales, notamment l'*American Public Health Association*, est également versé au dossier.

Les juges se sont aussi penchés sur les motivations avancées par les partisans de l'interdiction de l'avortement. Une d'entre elles concernait la protection de la vie de la femme enceinte, car les avortements étaient risqués avant la mise au point des antiseptiques, au milieu du 19e siècle. Toutefois, cet argument n'a plus la même force en 1973, grâce aux progrès de la médecine. Cependant, la Cour estime que «*dès lors qu'au moins une vie poten-*

tielle est en jeu, l'État peut faire valoir des intérêts allant au-delà de la seule protection de la femme enceinte».

La Cour étant chargée de veiller au respect de la Constitution américaine, il lui fallait rattacher le droit à l'avortement à certains articles de cette dernière. Selon les juges, c'est le droit de «*personal privacy*» qui englobe le droit de mettre fin à sa grossesse. Ils soulignent que l'absence de ce droit risque de causer des dommages médicaux et psychologiques à la femme enceinte. Néanmoins, la Cour juge que ce droit n'est pas absolu et doit tenir compte de l'intérêt de l'État à sauvegarder la santé et à protéger la vie de l'enfant à naître.

> «La Cour rejette par ailleurs l'argument selon lequel le fœtus pourrait être considéré comme une personne.»

Afin de renforcer son assise, la Cour cite encore un grand nombre de décisions émanant des cours et tribunaux des États. Elle résume sa position ainsi: «*le droit à la vie privée, quel que soit son fondement, est suffisamment large pour couvrir la décision d'avorter; ce droit n'est toutefois pas absolu et est soumis à certaines limitations; et à un moment donné, les intérêts de l'État en matière de protection de la santé, des normes médicales et de la vie prénatale deviennent dominants*».

La Cour rejette par ailleurs l'argument selon lequel le fœtus pourrait être considéré comme une personne. Elle observe que le mot «personne» est employé à divers endroits de la Constitution américaine, sans jamais viser un enfant à naître. Plus largement, les juges notent que «*les enfants à naître n'ont jamais été reconnus par la loi comme des personnes au sens plein du terme*».

Pour conclure, les juges divisent la grossesse en trois moments. Tout d'abord, jusqu'à la fin du troisième mois de grossesse, la décision d'avorter doit revenir à la femme. En effet, à l'époque, c'est à partir de la fin du premier trimestre que les risques liés à l'avortement augmentent pour la santé de la femme enceinte. Ensuite, après le premier trimestre, les États américains peuvent réguler les procédures d'avortement afin de protéger la santé des femmes enceintes. Enfin, en ce qui concerne la protection du fœtus, la Cour trace la limite au stade de la «viabilité». En d'autres termes, à partir du moment où le fœtus est viable en cas de naissance prématurée, soit autour de 24-28 semaines à l'époque, les États américains sont libres de réguler l'avortement, et même de l'interdire complètement, sauf en cas de danger pour la santé ou la vie de la femme enceinte.

Le coup de tonnerre de l'arrêt Dobbs

En 2022, les juges conservateurs sont majoritaires à la Cour suprême, suite aux nombreuses nominations intervenues pendant la présidence de Trump. Ils font complètement machine arrière.

DIAMICRON® 60mg
gliclazide
SERVIER

C'est ainsi que l'arrêt clame qu'*«il est temps de respecter la Constitution et de renvoyer la question de l'avortement aux représentants élus du peuple»*.

Les juges se réfèrent à un critère pour qu'un droit soit reconnu: le fait qu'il soit *«objectivement, profondément enraciné dans l'histoire et dans la tradition de la Nation»*. Selon eux, tel n'est pas le cas de l'avortement. En parcourant l'histoire du pays, ils constatent que l'avortement était un crime en droit anglais après le *«quickening»*, c'est-à-dire le moment où les mouvements du fœtus peuvent être perçus. Par ailleurs, la grande majorité des États américains ont adopté des lois criminalisant l'avortement au cours du 19e siècle et, lorsque l'arrêt *Roe v. Wade* a été prononcé, un «consensus écrasant» demeurait en faveur de ces lois. La Cour distingue en outre la liberté d'avoir des convictions relatives à son existence et le fait de pouvoir agir selon ses convictions, qui peut être limité pour tenir compte d'intérêts concurrents.

De manière quelque peu cynique, les juges conservateurs s'appuient sur une série d'évolutions progressistes pour défendre le fait que mener une grossesse à terme n'a plus autant de conséquences négatives qu'en 1973. En particulier, des lois anti-discrimination ont été adoptées, le droit à un congé maternité est davantage reconnu, et les coûts médicaux liés à une grossesse sont couverts par l'État ou par des assurances.

Les juges emploient un argument similaire afin de justifier le renversement de jurisprudence, qui est en principe exceptionnel dans les systèmes juridiques de *common law*, dont font partie les Etats-Unis. Ils invoquent en

exemple l'arrêt *Brown v. Board of Education*, qui avait renversé la jurisprudence *«separate but equal»*, laquelle permettait de justifier le racisme à l'égard des noirs. Estimant donc que la Constitution américaine ne garantit pas le droit à l'avortement et que les juges de 1973 ont «court-circuité le processus démocratique» et «usurpé le pouvoir de régler une question d'une profonde importance morale et sociale», la majorité conservatrice conclut au renversement de l'arrêt *Roe v. Wade*.

Des arrêts hautement politiques

Sous l'angle juridique, l'arrêt *Dobbs* ravive l'intéressante question du rôle des juges. De quel pouvoir créateur disposent-ils? Ainsi, dans l'arrêt *Dobbs*, les juges conservateurs reprochent explicitement aux juges de 1973 d'avoir agi comme un législateur, notamment en examinant la position des différentes instances médicales. Les juges invitent les femmes à utiliser leur poids politique pour influencer les lois adoptées, notant même cyniquement que les femmes représentent une majorité de l'électorat.

À notre estime, sur le plan purement juridique, chacun des arrêts développe des arguments qui soutiennent sa conclusion. D'une certaine manière, il serait surprenant que le droit à l'avortement soit considéré comme faisant partie de la Constitution américaine, alors que tel n'est pas le cas dans de nombreux pays d'Europe. Plusieurs d'entre eux ont d'ailleurs vu fleurir des propositions de révision de la Constitution pour protéger explicitement le droit à l'avortement.

En revanche, sous l'angle politique, les juges de la Cour suprême n'ignoraient pas que le renversement de l'arrêt *Roe v. Wade* aboutirait à la criminalisation de l'avortement dans bon nombre d'États américains et mettrait en danger la vie des femmes. Dès le lendemain du prononcé de l'arrêt, plusieurs États ont d'ailleurs mis en marche des procédures pour restreindre le droit à l'avortement, quand il ne s'agissait pas de l'interdire purement et simplement. Or, la Constitution américaine permettait une autre interprétation. Comme la plupart des textes qui garantissent des droits fondamentaux, ses dispositions sont peu précises, ce qui donne aux juges un grand pouvoir d'interprétation pour protéger ces droits.

Dès lors, bien qu'il s'agisse d'une décision juridique longuement argumentée, cette prise de position dépasse le seul cadre du droit. C'est d'autant plus le cas aux États-Unis, où le processus de nomination des juges de la Cour suprême est hautement politique. Les juges détiennent un véritable pouvoir et c'est aussi une décision politique qui a été prononcée par la Cour suprême en juin dernier. Une décision aux conséquences désastreuses pour des millions de femmes américaines.

Pour conclure, alors que la révision de la Constitution luxembourgeoise est en passe d'être finalisée dans les prochains mois, l'inscription du droit à l'avortement dans le texte constitutionnel a été suggérée à plusieurs reprises durant l'été. Comme dans d'autres États européens, la révocation de l'arrêt *Roe v. Wade* par la Cour suprême a fait prendre conscience de la fragilité de la protection du droit à l'avortement. ■

> «La révocation de l'arrêt Roe v. Wade par la Cour suprême a fait prendre conscience de la fragilité de la protection du droit à l'avortement.»

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance complémentaire, ce qui permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de santé sont priés de déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 de la notice pour la façon de signaler les effets indésirables.
Forme pharmaceutique et composition: Itulazax est un lyophilisat oral utilisé dans le cadre d'une l'immunothérapie allergénique spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) de pollen de bouleau blanc (Betula verrucosa) 12SQ-Bet dans un lyophilisat oral. **Indication thérapeutique:** Itulazax est indiqué chez des patients adultes pour le traitement de la rhinite et/ou de la conjonctivite allergiques, modérées à sévères, déclenchées par des pollens provenant du groupe homologue du bouleau blanc. Itulazax est indiqué chez des patients présentant une histoire clinique de symptômes malgré l'utilisation d'une médication destinée à les alléger et un test positif de sensibilisation à un membre du groupe homologue du bouleau blanc (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques). **Posologie et mode d'administration:** La posologie recommandée chez les patients adultes est de 1 lyophilisat oral (12 SQ-Bet) par jour. Le traitement par Itulazax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. Afin de pouvoir évaluer d'éventuels effets indésirables et d'établir le traitement à administrer, la première prise de lyophilisat oral sera effectuée sous surveillance médicale et le patient sera surveillé pendant au moins une demi-heure. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliments ni de boissons dans les 5 minutes qui suivent. **Effets cliniques:** L'effet clinique durant la saison des pollens d'arbres (groupe homologue du bouleau blanc) a été démontré lorsque le traitement est instauré au moins 16 semaines avant le début présumé de la saison des pollens d'arbres (groupe homologue du bouleau blanc) et est maintenu tout au long de la saison. Les directives internationales font référence à une période de traitement de 3 ans dans le cas d'une immunothérapie allergénique afin d'atteindre une modification de l'évolution de la maladie. L'efficacité à long terme n'a pas encore été établie. L'expérience clinique concernant Itulazax chez des enfants âgés de 12 à 17 ans est limitée. L'innocuité et l'efficacité d'Itulazax chez des enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Itulazax n'est pas destiné à être administré à des patients de moins de 18 ans. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'un des excipients, un VEF1 <70% de la valeur théorique lors de l'instauration du traitement, maladies auto-immunes systémiques actives, défaillances du système immunitaire, des déficits immunitaires ou une immunodépression ou maladie néoplasique maligne, avec pertinence actuelle de la maladie. Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme ou un asthme non contrôlé au cours des 3 derniers mois précédant l'instauration du traitement. Patients présentant une inflammation buccale aiguë sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi:** Pour les patients présentant une aggravation de l'asthme, souffrant d'une inflammation buccale sévère, de plaies dans la bouche, ou après une chirurgie bucco-dentaire, y compris une extraction dentaire, ou la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Itulazax sera différée ou le traitement en cours devra être temporairement interrompu afin de permettre la guérison de la cavité buccale. L'instauration d'un traitement par Itulazax chez des patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique à une immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée contre les pollens d'arbres doit être envisagée avec précaution et en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue des réactions potentielles. Les patients présentant une cardiopathie peuvent être exposés à un risque plus important en cas de réactions allergiques systémiques sévères. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune donnée. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque. Ne pas commencer le traitement pendant la grossesse. **Effets secondaires:** Les patients traités par Itulazax doivent essentiellement s'attendre à des réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, disparaissant dans les quelques mois (dans de nombreux cas après une semaine ou deux). Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 10 minutes suivant la prise d'Itulazax, chaque jour et s'apaisent dans l'heure. Des réactions allergiques plus sévères peuvent apparaître. Des réactions allergiques locales se sont manifestées au niveau du système respiratoire supérieur ou au niveau gastrointestinal. Un prurit buccal a été signalé chez 39% des patients, une irritation de la gorge chez 29% d'entre eux et un prurit de la langue chez 13% d'entre eux. Des réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques, sont des risques connus chez les patients à qui une immunothérapie allergénique est administrée et sont considérées comme un effet de classe. Les symptômes du syndrome oral peuvent survenir avec la consommation de certains légumes crus, fruits ou noix. Le traitement par Itulazax peut aggraver les symptômes du syndrome oral préexistant et certains nouveaux cas de syndrome oral ont été rapportés. **Surdosage:** Lors d'une étude de phase I, des sujets adultes souffrant de rhinite et/ou de conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de bouleau blanc, ont été exposés à des doses allant jusqu'à 24 SQ-Bet. Chez les adolescents, il n'y a pas de donnée disponible relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-Bet. **Adjuvants:** Gélatine (de poisson), mannite, hydroxyde de sodium. **Conservation:** 3 ans. **Contenu de l'emballage:** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 90 comprimés. **Titulaire de l'AMM:** ALK Abelló A/S Danemark. **Numéro:** 2019110284. Informations complètes du produit; Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, infobe@alk.net

2019110284-vpi-v02-LU-FEB2021

2022-08ITUBEFR-01
23-08-2022

ALK

Galien et son trépan

La trépanation est l'acte chirurgical le plus ancien que nous puissions documenter par des fouilles archéologiques, un acte qui se pratiquait depuis le néolithique - pour des motifs allant de l'épilepsie au crâne enfoncé par une massue ennemie. Les Romains connaissaient l'intervention du fait de leurs guerres innombrables, mais également comme accidents survenus aux écoles de gladiateurs. C'est dans ce contexte que le jeune Galien rencontra sans doute ses premières «têtes enfoncées».

Dr Henri Kugener

Dans la littérature on parla une première fois de trépanation dans les écrits du *Corpus Hippocraticum*, où un livre entier était dédié au sujet, le «*Peri ton en cephali traumaton*» (lat. *De capitis vulneribus*) de la plume même du grand Hippocrate (460-356 av. Chr.).

Dans ce Traité des plaies de la tête, on lit: «*Si quelqu'un dont les yeux sont d'aspect normal perd la vue, il faut le guérir en incisant le sommet de la tête, en ruginant (raclanus) l'os, en trépanant et en faisant échapper l'hydropisie, et ainsi les yeux deviennent normaux...*».

«*Afin de s'assurer de l'existence d'une fracture, ou d'une simple fêlure, Hippocrate mettait à nu la portion lésée du crâne, et la frottait d'encre, persuadé que ce liquide s'insinuait entre les os divisés, devait rendre sensible toute l'étendue de la fracture. Il raclait ensuite le crâne avec le xystre [sorte d'étrille, allem. Schabeisen], jusqu'à ce que la couleur noire disparût, ou que par la profondeur de son étendue, elle fit juger que toute l'épaisseur de l'os était fracturée*» (Panckoucke, *Dictionnaire de la médecine* Vol.55 (1821) p.531).

Malgré cette technique sophistiquée les historiens modernes voient en Hippocrate un novice hésitant en matière de trépanation (Was Hippocrates a beginner at trepanning and where did he learn, dans: *Journal of Clinical Neuroscience. Volume 7, Issue 6, November 2000, pp.500-502*).

Claude Galien (129-201 apr. Chr).

Sautons 5 siècles. Rome a mis sa main sur la Grèce entretemps et a établi ses colonies sur le pourtour de la Méditerranée. Voilà que nous rencontrons un médecin hors pair dans la colonie romaine de Pergame, en Asie mineure: Claude Galien (129-201 apr. Chr) y naquit comme fils d'un architecte.

Il y trouva de bons maîtres tant en médecine qu'en philosophie. Il poursuivit ses études à Smyrne, à Corinthe, à Alexandrie, d'où il rentra dans sa patrie, âgé de vingt-huit ans. Il fut immédiatement placé à la tête du service médical des athlètes de Pergame. Au bout de cinq ans, il passa à Rome où son éducation raffinée lui valut la considération des plus grands.

Tout comme Hippocrate, qui avait laissé aux herniaires le soin des hernies inguinales, Galien abandonna la trépanation à des chirurgiens non-médecins: «*une fois établi à Rome, il préféra laisser à ces spécialistes [les chirurgiens] certaines opérations comme la trépanation crânienne*».

A ces chirurgiens donc de perfectionner l'instrument. Ecoutons Panckoucke: «*L'art de trépaner ne fit que peu ou point de progrès depuis Hippocrate jusqu'à Celse, car nous retrouvons dans ce dernier auteur la description de deux espèces de trépans dont se servait [déjà] le vieillard de Cos. L'un de ces instruments agissait en perforant à la manière de la tarière des charpentiers, et l'autre avait une couronne tranchante de même forme que celle qu'elle a conservé jusqu'à nous. Cependant le premier était préféré au second (...). Le trépan à couronne tomba bientôt en désuétude, malgré les efforts que firent plusieurs chirurgiens pour l'empêcher de blesser la dure-mère en le garnissant de bourrelets circulaires, d'anneaux saillants etc.*» (Panckoucke p.532).

Plusieurs trépans sont connus: les fameux trépans de Bingen, celui de Niederbieber *(Gaitzsch Wolfgang, Ziegelstampfe oder Trepan?, Ein chirurgisches Instrument aus Niederbieber, dans: Das Rheinische Landesmuseum Bonn, 1981 p.22-23),* celui de Viminacium en Serbie, cités par Ernst Künzl *(Medizinische Instrumente aus Sepulkralfunden der römischen Kaiserzeit, 1983 p.20).* D'autres trépans et les archets correspondants (pila mobilis) - non liés à des sépultures

Le petit trépan à couronne de 29 mm de diamètre et ses 27 dents de 4 mm de longueur que nous avions eu la chance de trouver chez un antiquaire à Trèves est issu d'une fouille privée dans les fondations d'un futur hôtel sur la Kaiserstrasse. Un bourrelet de 0.5 mm l'empêchait de «tomber dans le cerveau» quand la voûte crânienne était percée - à l'opposé du trépan de Bingen; d'où l'appellation «abaptison» pour ce type d'instrument - qui ne plonge pas.

- furent trouvés à Munich-Obermenzing, à Galatii Bistritei en Roumanie et à Kolophon en Asie mineure.
A l'époque d'Hippocrate et de Celse, la trépanation avait sa place dans l'arsenal thérapeutique - sans aucun caractère rituel. Celse, médecin sous le règne de l'empereur Auguste *(63 av.-14 apr. Chr.)*, donna des indications très précises de la trépanation thérapeutique dans ses écrits et traitait par trépanation les infections des os crâniens. Après lui on traitait les fractures crâniennes, les hématomes subduraux (Galien) et… les épilepsies [Arétée de Cappadoce (120-200 apr. Chr.)].

Le cerveau était le siège de l'âme pour Galien *(E. Albert, Beiträge zur Geschichte de Chirurgie, p.25)* – imaginez la responsabilité d'un chirurgien s'attaquant à cet organe…

Pour qui se destinait à un acte chirurgical complexe comme la trépanation, l'entrainement sur les animaux était hautement recommandé. Galien de s'entraîner sur des singes et des bœufs *(You Need This Like You Need a Hole in the Head, dans: The Ultimate History Project)*. Et pour cause. Dans son livre *De locis affectis* il écrivit: *«Et enim ubi fracto capitis ossi, terebra adacta est, siquis vehementius comprimat, protinus sensum omnem amittit laborans« – «si on appuie trop fort sur les os du crâne fracturés, le patient perd immédiatement toute sensibilité»* (Livre II p.58).

Comment survivre à pareil supplice? Galien avait mis au point une potion somnifère à base de pavot et de jusquiame; on ignore si elle fut utilisée pour des trépanations *(P. Bourget, À propos de la naissance de la neurochirurgie, Act.Méd.Int.Neurologie (3) n°6, juin 2002 p.141)*. Pour prévenir une infection du champ opératoire il appliquait des compresses imbibées de vinaigre, de miel, d'eau de mer, d'extraits de plantes, de sang de pigeon et de poudre de corail noir *(Mariani-Constantini R, Catalano P, di Gennaro F, di Tota G, Angeletti LR: New light on cranial surgery in ancient Rome. Lancet 355:305–307, 2000, cité dans: Symeon Missios, Hippocrates, Galen, and the uses of trepanation in the ancient classical world, Neurosurg. Focus/Volume 23/July, 2007 p.7)*. ■

City-trip nordique à Tallinn et Helsinki

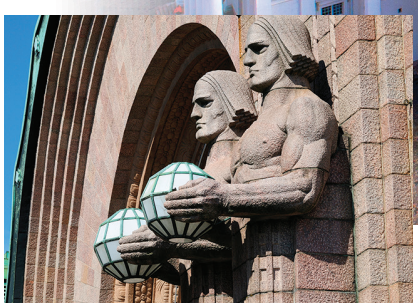
Les city-trips ont la cote. Mais après Rome, Paris, Londres, Prague ou encore Madrid, les idées commencent à manquer. Si vous cherchez le dépaysement et la découverte, pourquoi ne pas partir à l'aventure dans les pays scandinaves ou baltes? En organisant bien son voyage, on peut même faire d'une pierre deux coups et visiter deux capitales voisines lors d'un seul voyage. Alors, cap au nord!

Charles Hadrien

Demandons tout d'abord à nos deux heureuses élues de décliner leur identité: Tallinn, capitale de l'Estonie, le plus septentrional des pays baltes, et Helsinki, capitale de la Finlande, la plus orientale des contrées scandinaves. Les deux villes ne sont séparées que par 80 kilomètres de mer. Au cours de l'histoire, la proximité des deux capitales a toujours permis le maintien d'un lien commercial et culturel fort. Aujourd'hui, les globe-trotters peuvent aisément arriver dans une ville, traverser le golfe de Finlande avec l'un des nombreux ferries, et repartir depuis l'autre cité. Sur quatre jours, nous vous conseillons d'en passer deux dans chaque ville, ce qui permet d'en apprécier d'autant plus le contraste.

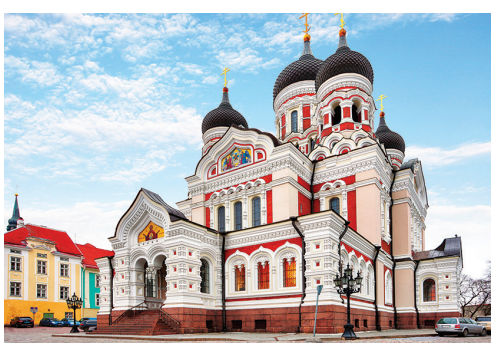
Helsinki, capitale de l'Art nouveau et du design

La visite débute au cœur de la ville, à la place du Sénat, vaste et cernée de bâtiments majestueux. Un de ses côtés est composé de marches, qui mènent à la cathédrale luthérienne, aux allures de cour suprême. Tout près, on gagne le port, où se trouvent notamment les jolies halles du marché (Kauppatori). Un lieu idéal pour se restaurer le midi et effectuer des emplettes alimentaires. C'est également au port que l'on peut embarquer pour la forteresse de Suomenlinna, accessible après une croisière d'une quinzaine de minutes. Dominant la



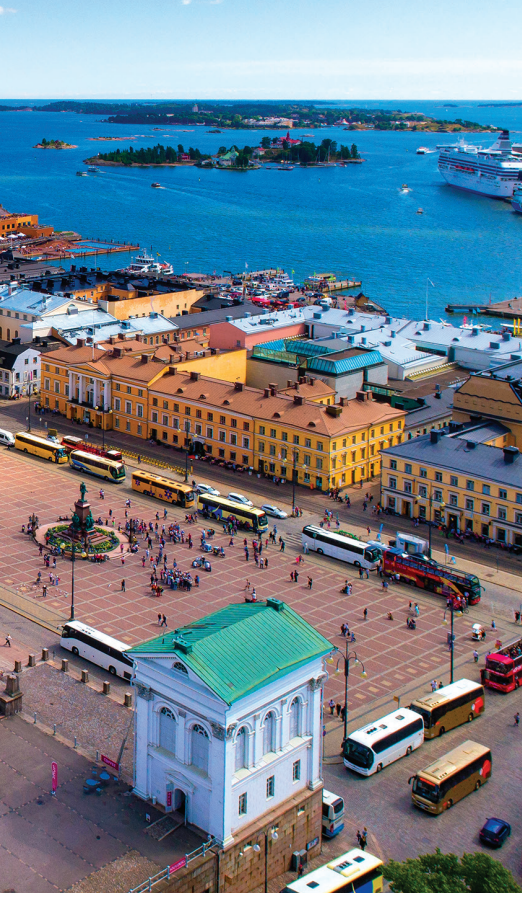
ville, l'impressionnante cathédrale orthodoxe Ouspenski mérite également le détour. Parmi les autres édifices remarquables, on ne manque pas le Parlement, de style néo-classique, ainsi que la bibliothèque Oodi, aux lignes épurées tout en modernité.

Globalement, l'impression qui se dégage d'Helsinki est celle d'une ville bigarrée et à l'architecture hétéroclite. Les styles se côtoient librement, mais l'ensemble donne un résultat très harmonieux. L'Art nouveau domine toutefois la ville et il faut lever les yeux pour apprécier la richesse des façades. Si le temps est chagrin, quelques possibilités s'offrent au touriste. Pour la détente, rien de tel que de se réchauffer dans un des saunas de la ville. Si l'on souhaite se cultiver, le musée du design vaut la visite et donne de l'inspiration pour une virée shopping dans les nombreuses boutiques de la ville. C'est aussi l'occasion de pénétrer dans le magasin Stockmann, le second en taille en Europe après le *Harrod's* à Londres.



Tallinn, écrin médiéval coloré

Changement de pays, changement d'atmosphère. Classé au patrimoine mondial de l'UNESCO, le centre médiéval admirablement préservé de la capitale estonienne est un coup de cœur. La ville haute, assez petite, offre des vues sublimes sur les toits de la ville et la mer. A ne pas manquer: la cathédrale orthodoxe Alexandre Nevksy, imposante face au palais qui abrite le Parlement. Dans la ville basse, l'hôtel de ville de style gothique domine la place centrale, avec ses deux gargouilles en forme de dragon. Il est également possible de se promener à plusieurs endroits le long des remparts moyenâgeux et d'entrer dans les tours



qui ceinturent la cité. Les petites rues pavées arborent des maisons très colorées, parsemées de boutiques et de bars agréables. Pour une petite pause sucrée, n'hésitez pas à passer les portes du café Maiasmokk, qui se targue d'être le plus ancien de Tallinn. Le cadre mérite en tout cas un coup d'œil.

En quittant le centre-ville, on peut s'aventurer jusqu'au château de Kadriorg, bâtiment chamarré qui abrite aujourd'hui un musée d'art. La balade dans le parc qui l'entoure est agréable et l'on peut jeter un œil au palais du président de la République, à un jet de pierre. A un autre endroit de la ville, le quartier de Kalamaja mérite une promenade, pour ses demeures en bois, construites au tournant du 20e siècle pour accueillir la main d'œuvre pléthorique occupée par les usines de l'époque. Au bord de l'eau, laissez-vous impressionner par l'amphithéâtre Linnahall. Érigé durant l'époque soviétique pour les Jeux Olympiques, ce monument interpelle par sa démesure. Aujourd'hui à l'abandon, plusieurs projets ont été envisagés pour réhabiliter ce colosse de béton.

Riches de leurs différences, Tallinn et Helsinki ont en commun le dépaysement. Par leur histoire et leur situation géographique, elles révèlent le visage d'une autre Europe, pleine de contrastes, plus nordique, mais pas moins chaleureuse. Alors, prêt à boucler vos valises? ■

Pas de vignes, mais de la gastronomie

Latitudes septentrionales obligent, la Finlande et la Lettonie ne sont pas connues pour leur production viticole… laquelle est inexistante. Toutefois, cela ne signifie pas que la gastronomie soit inintéressante, que du contraire.

A Helsinki, vous aurez ainsi l'occasion de faire le plein d'énergie avec une soupe au saumon, simple mais savoureuse. Composée de saumon, de crème, d'aneth et de pommes de terre, ce n'est pas la soupe la plus diététique. Plus généralement, vous aurez le choix parmi une multitude de variétés de saumon fumé. Pour les amateurs de viande, l'occasion est trop belle pour ne pas se laisser tenter par une portion de renne. Mijoté, grillé, en pâté ou en saucisson, les options ne manquent pas. Cela dit, peut-être vaut-il mieux éviter d'annoncer aux bambins qu'on a dégusté un des compagnons du Père Noël… Pour un écart sucré, on se dirigera évidemment vers un *cinnamon roll.*

Du côté estonien, la gastronomie est un mélange de nombreuses influences: balte, russe, scandinave ou encore allemande. Si la cuisine estonienne est sensiblement moins chère que la finlandaise, n'espérez cependant pas payer un prix dérisoire. Les prix y sont un peu plus bas que chez nous, sans plus. La cuisine fait la part belle à la viande, notamment au porc mais aussi au gibier, sans pour autant négliger la mer. Les œufs de saumon se retrouvent régulièrement à la carte des restaurants. Signe du dynamisme de la gastronomie estonienne, le premier guide Michelin est sorti récemment, primant trente-et-un établissements, dont deux étoilés. Parmi ceux-ci, votre serviteur recommande tout particulièrement le restaurant *Moon*, pour sa cuisine goûteuse aux influences russes, servie dans un cadre chaleureux et sans trop de touristes.

La Réserve Ramatuelle, hôtel, Spa et villas

La Réserve Ramatuelle invite à se ressourcer par la grâce d'un refuge secret, vision exclusive d'un Sud sublime d'authenticité.

Sandrine Stauner-Facques

Ramatuelle, presqu'île de Saint-Tropez. A quelques minutes du village mythique, il existe encore un lieu préservé de l'effervescence, loin de la foule et du bruit. La Réserve Ramatuelle surplombe l'une des plus belles baies de la Côte d'Azur, avec vue spectaculaire sur l'infini de la mer, vaste domaine privé lové dans la garrigue provençale, bercé par le chant des cigales. Un monde à part, suspendu entre ciel et terre, en fusion avec un environnement naturel exceptionnel.

Déconnexion avec soi-même

Ici, tous les rêves de Sud se réalisent au gré des envies du moment…

- A La Réserve Ramatuelle - Hotel and Spa, dans les 8 chambres et 19 suites, signées de l'architecte Jean-Michel Wilmotte.
- Ou dans l'une des 14 villas de La Réserve Ramatuelle - Villas décorées par l'architecte d'intérieur Rémi Tessier. Pour toutes les villas, les hôtes peuvent choisir entre deux propositions de services hôteliers, l'offre sur-mesure ou l'offre All-inclusive, pour un séjour d'exception.

Nouvelle vague

Suspendu entre ciel et mer, le palace intimiste s'offre aujourd'hui un décor en harmonie avec son identité architecturale originelle.

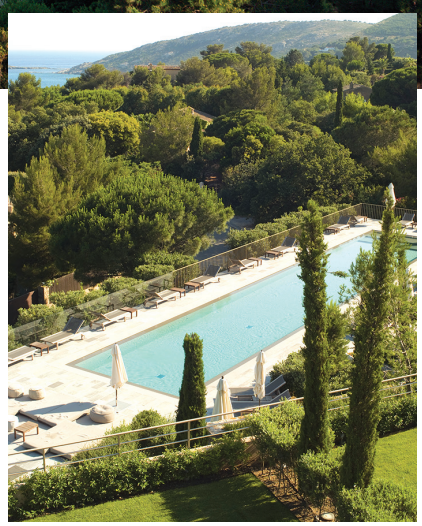
La nouvelle atmosphère a été définie par Michel Reybier avec la complicité de Jacques Garcia, qui dévoile ici une facette inédite de son talent. L'inspiration est celle de l'âge d'or des arts décoratifs des années 50-60. Comme un retour aux sources, le nouveau décor intérieur de La Réserve Ramatuelle s'intègre tout naturellement dans l'architecture typiquement fifties du lieu.

Paradis blanc

Dans le Sud, le blanc est la couleur de l'été. Impossible de choisir toile de fond plus élégante. La Réserve Ramatuelle décline des camaïeux de blancs à l'infini, explorant toute une palette de nuances, de l'immaculé à l'ivoire, du crème au beige, du miel au fauve. Ici et là, quelques touches de bleu et de vert, comme un clin d'œil à l'environnement naturel exceptionnel de l'hôtel, entre ciel, mer et collines.

Cette toile blanche lumineuse offre un écrin rêvé à un jeu de matières brutes et authentiques. Céramique, terre cuite, essences de bois blonds rares, pierre de lave émaillée, voilages aériens dansant au gré de la brise...

Le décor invite à une expérience riche de multiples sensations visuelles mais aussi tactiles, pour mieux apprécier le travail à la main des matériaux, des plus simples aux plus nobles.



Les villas: la Côte d'Azur en privé

Accrochées à la colline, lovées dans de grands jardins privés parfumés, toutes les villas regardent le bleu infini de la Méditerranée. Chacune dispose de sa piscine privée chauffée, certaines avec pool house, une oasis d'azur qui contraste avec les nuances de vert des pins parasol et les feuilles d'argent des oliviers.

Et puis, il y a ce calme souverain, à peine troublé par une brise joueuse, qui donne l'impression d'être seul au monde, enfin. Les villas possèdent 3 à 7 chambres avec de grands espaces pour assurer le confort et l'intimité de chacun: salle de bains pour chaque chambre, dressing entièrement aménagé... ■

La Réserve Ramatuelle Hôtel, spa and villas - Chemin de la Quessine F-83350 Ramatuelle - www.lareserve-ramatuelle.com

La migraine gêne aussi votre quotidien ?

En 30 minutes, Excedryn commence à soulager la douleur provoquée par la migraine.

Tenez tête à la migraine

Excedryn est un médicament. Ne pas utiliser plus de 3 jours sans avis médical. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 18 ans, en cas d'hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou durant la grossesse. Ne pas utiliser avec d'autres médicaments à base d'acide acétylsalicylique ou de paracétamol. Lisez attentivement la notice. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies. © 2021 GSK group of companies or its licensor PM-LU-XCDRN-21-00001

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT FERRICURE 150 mg, gélules FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La substance active est le fer présent dans: **FERRICURE 150 mg, gélules**: Complexe de polysaccharate ferrique 326,10 mg (équivalent à 150 mg Fe)/gélule. Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient de l'amidon de froment (voir rubrique 4.3.; 4.4.). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable**: Complexe de polysaccharate ferrique 217,4 mg (équivalent à 100 mg Fe)/5ml de solution buvable. Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient 10 vol% d'éthanol, du sorbitol (E420) et du saccharose (voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélules. Solution buvable. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** Prévention et traitement des états de carence en fer. FERRICURE 150 mg, gélules est indiqué chez les enfants à partir de 12 ans, les adolescents et les adultes. FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable est indiqué chez les prématurés, les enfants âgés de 0 à 12 ans, les adolescents et les adultes. **4.2. Posologie et mode d'administration Posologie** : Comme la quantité de fer nécessaire pour la synthèse de l'hémoglobine est de 50-100 mg par jour, la posologie quotidienne idéale se situe entre 100 et 150 mg de fer élément. La posologie peut être, si nécessaire portée jusqu'à maximum 300 mg de fer élément par jour. Population pédiatrique : FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable De 0 à 2 ans : 2 gouttes par kg de poids corporel, 3 fois par jour. De 2 à 6 ans : 50 mg de fer élément par jour, soit 2 x 50 gouttes par jour. De 6 à 12 ans : 100 mg de fer élément par jour, soit 2 x ½ cuillère-mesure par jour. Adultes : Posologie habituelle : FERRICURE 150 mg, gélules : 1 gélule par jour ou FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable : 1½ cuillère-mesure par jour. Si nécessaire : FERRICURE 150 mg, gélules : maximum 2 x 1 gélule par jour ou FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable : maximum 2 ou 3 x 1 cuillère-mesure par jour. Femmes enceintes : Il est communément reconnu que des doses de 40 mg à 100 mg par jour sont efficaces en ce qui concerne la prévention d'une insuffisance en fer chez 80 % à 90 % chez la femme enceinte. Les besoins en fer chez la femme enceinte sont respectivement au premier, deuxième et troisième trimestre de la grossesse de 13, 18 et 23 mg. Femmes allaitantes : 10-15 mg **Mode d'administration :** Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament Ferricure 100 mg/5 ml, solution buvable : agiter le flacon avant l'emploi. Afin d'augmenter la résorption du fer, FERRICURE sera administré à jeun, ½ heure avant le repas ou en dehors des repas. **Durée du traitement :** Le traitement substitutif doit être poursuivi jusqu'à normalisation de l'hémoglobinémie et restauration des réserves en fer, déterminées par un contrôle des taux sériques du fer et de la ferritine. Par voie orale, on observe généralement après 4 à 6 semaines de traitement, une augmentation des taux d'hémoglobine et, après 10 semaines, une hémoglobinémie normale. En règle générale, on prescrira un traitement d'attaque par FERRICURE d'une durée non inférieure à 4, voire 6 semaines afin de normaliser les taux d'hémoglobine. La thérapie sera poursuivie durant au moins 6 semaines afin de combler les réserves en fer. La reconstitution de la teneur en fer de l'organisme peut nécessiter 3 à 6 mois de traitement. **4.3. Contre-indications** - Hypersensibilité au complexe de polysaccharate ferrique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Affections s'accompagnant d'un taux élevé en fer sérique (hémochromatose, hypersidérose). - Toutes les formes d'anémies autres que l'anémie ferriprive. - Ferricure gélules: allergie au blé, autre que la maladie cœliaque (voir rubrique 4.4). **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Avant d'instaurer un traitement martial, veiller à rechercher l'étiologie de l'anémie et à bien poser le diagnostic d'anémie par carence de fer. Interrompre le traitement par FERRICURE, quelques jours avant un test à la benzidine, en raison d'un risque de faux positifs. Poursuivre le traitement jusqu'à correction de l'anémie (Hb et VGM normaux) et reconstitution des réserves en fer (normalisation du fer sérique et de la saturation de la sidérophylline), ce qui peut demander plusieurs mois. Une hygiène appropriée peut prévenir ou supprimer les troubles de coloration dentaire. La solution buvable contient - 10 vol % d'éthanol, chaque cuillère-mesure contient 420 mg d'éthanol (approximativement la même teneur en alcool que le vin). Il est nocif pour les personnes qui souffrent d'une maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie ou d'une maladie du cerveau ainsi que pour les femmes enceintes et les enfants. Il peut modifier l'effet d'autres médicaments; - du sorbitol (E420).chaque cuillère-mesure contient 2,100 g de sorbitol. La prise est à éviter en cas d'intolérance héréditaire au fructose. Il peut causer des douleurs stomacales et de la diarrhée. - du saccharose, chaque cuillère-mesure contient 0,03 g de saccharose. La prise est à éviter en cas d'intolérance héréditaire au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase. Les gélules contiennent de l'amidon de froment. Il peut être administré aux personnes qui souffrent d'une maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de cette pathologie. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). Population pédiatrique. Comme pour tout médicament, conservez FERRICURE hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** - Les antiacides diminuent la résorption du fer. - Il y a interférence réciproque au niveau de la résorption entre les tétracyclines, la choléstyramine, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine, la témafloxacine, la pénicillamine, d'une part, et les sels de fer, d'autre part. - Les sels de fer diminuent la résorption de la méthyldopa. Si l'une des associations médicamenteuses citées plus haut était requise, veiller à ménager un intervalle de 2 à 3 heures entre les prises orales. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** Les besoins quotidiens en fer de la femme enceinte ou qui allaite sont difficilement couverts par les seuls apports alimentaires. L'administration de FERRICURE en permet le complément (cf. 4.2 Posologie et mode d'administration). **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Le complexe de polysaccharate ferrique n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **4.8. Effets indésirables**. Comme tous les médicaments, FERRICURE peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Affections gastro-intestinales : Fréquent : nausées (1,75%), vomissements (3,4%), diarrhées (1,46%), douleurs abdominales (1.46%). A l'instar de tous les sels de fer, FERRICURE peut induire une coloration noirâtre des selles. 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 : België/Belgique/Belgien Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance: Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be- e-mail: adr@afmps.be Luxembourg/Luxemburg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crpv@chru-nancy.fr 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 **4.9. Surdosage** Symptômes L'absorption massive de sels de fer peut entraîner une intoxication aiguë caractérisée par des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées sanglantes avec déshydratation. Dans les cas très graves, il peut survenir une acidose métabolique et un coma. L'hémochromatose ou l'hémosidérose est la conséquence d'une toxicité chronique survenant chez des individus prédisposés génétiquement ou chez des polytransfusés. Population pédiatrique Les enfants sont plus vulnérables que les adultes au surdosage. Traitement : Faire vomir le patient et le diriger vers un centre hospitalier. Effectuer un lavage gastrique et éventuellement procéder à un traitement symptomatique, si nécessaire. Antidote : Déféroxamine (chélateur du fer) par voie orale ou parentérale. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : médicament contre l'anémie, contenant du complexe de polysaccharate ferrique. Code ATC : B03AB02 (Fer trivalent, préparations orales). Mécanisme d'action FERRICURE contient comme principe actif, un complexe très hydrosoluble de fer et de polysaccharides, à faible poids moléculaire et dont la teneur en fer élément avoisine 46%. Dans FERRICURE, le fer est présent sous forme de fer ferrique. • Une gélule FERRICURE contient 150 mg de fer élément. • 5 ml de solution FERRICURE contient 100 mg de fer élément. Résultat d'une complexation chimique du fer avec des polysaccharides formés par hydrolyse partielle de l'amidon dans des conditions bien définies, le complexe de polysaccharate ferrique présente un pourcentage en fer (46%) plus élevé que les sels ferreux. Effets pharmacodynamiques Elément nécessaire à la formation de l'hémoglobine et aux processus d'oxydation dans les tissus vivants, le fer est aussi un constituant essentiel de la myoglobine nécessaire à l'exploitation de l'oxygène par les muscles, ainsi que de nombreux enzymes impliqués dans la respiration cellulaire ou la biotransformation comme les cytochromes, la catalase et les oxydases. Sa teneur est d'environ 60 mg par kg de poids chez l'adulte. Les pertes physiologiques quotidiennes estimées à 1 mg chez l'homme et à 2-3 mg chez la femme, doivent être compensées par un apport alimentaire équivalent. Les besoins quotidiens en fer sont ainsi évalués à : - 10 mg chez l'homme ; 12 à 15 mg chez la femme et l'adolescent ; - 10 mg chez l'enfant ; - 40 à 100 mg pendant la grossesse ; - 10 à 15 mg pendant l'allaitement. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** Absorption: Après administration orale de FERRICURE, la résorption systémique du fer ferrique est de 0,5% à 9% chez le sujet sain. Distribution: Le pic de concentration plasmatique est obtenu après environ 2 heures. Le fer est présent dans le plasma pendant 3 à 7 heures. Élimination: Le fer est excrété principalement dans les fèces, quelques heures après l'ingestion. L'élimination est négligeable. **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique** Les paramètres pharmacocinétiques du fer ferrique présent dans FERRICURE sont comparables à ceux du fer ferreux présent dans d'autres médicaments. **5.3. Données de sécurité préclinques** Données non fournies. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients** FERRICURE 150 mg, gélules : Amidon de froment, gélatine, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable : Sorbitol (E420), éthanol, saccharose, acide chlorhydrique (q.s. ad pH entre 8 et 9), eau purifiée q.s. ad 5 ml. **6.2. Incompatibilités** Sans objet. **6.3. Durée de conservation** Ferricure 150 mg, gélules: 5 ans. Ferricure 100 mg / 5ml, solution buvable: avant ouverture du flacon : 5 ans; après ouverture du flacon : 3 mois. **6.4. Précautions particulières de conservation** Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité. Pour les conditions de conservation de FERRICURE 100 mg / 5ml solution buvable après première ouverture, voir la rubrique 6.3. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur.** FERRICURE 150 mg, gélules : Boîtes de 14, 28 et 56 gélules (plaquettes aluminium et PVC/PVdC de 14 gélules). FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable : Flacons de 60 ml et 200 ml, en verre brun inactinique de type III avec col à visser fermé par un bouchon à visser en polypropylène muni d'un compte-goutte en polypropylène. Chaque étui contient une cuillère-mesure en polypropylène marquée CE. (1 ml = 40 gouttes). **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. Avenue Thomas Edison 32 BE-1402 Thines Tel : +32 (0)2/374.02.53 Fax : +32 (0)2/374.68.81 E-mail : info@trenker.be **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** FERRICURE 150 mg, gélules: BE102313. FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable: BE098926. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : FERRICURE 150 mg, gélules : 01 septembre 1976 FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable : 01 janvier 1976 Date de dernier renouvellement: FERRICURE 150 mg, gélules : 17 juin 2011. FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable : 17 juin 2011. **10. MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Mars 2021

Remboursement : 80%	Prix public (TVA incluse)
FERRICURE 150 mg, 28 gélules	10,10 €
FERRICURE 150 mg, 56 gélules	16,57 €
FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable 60 ml	8,85 €
FERRICURE 100 mg/5 ml, solution buvable 200 ml	20,69 €

Ferricure

La solution efficace et atoxique à l'anémie ferriprive[1,2]

1.Powers JM, Buchanan GR, Adix L, Zhang S, Gao A, McCavit TL. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(22):2297-2304. doi:10.1001/jama.2017.6846

2.Klein-Schwartz W. Toxicity of Polysaccharide–Iron Complex Exposures Reported to Poison Control Centers. Ann Pharmacother. 2000;34(2):165-169. doi:10.1345/aph.19225

Passion for family health | Trenker laboratoires

©Trenker_2022-05-16D

Sortie culturelle

Châteaux à arrêts multiples

Découvrez l'histoire du Luxembourg et ses magnifiques paysages naturels lors d'une visite en bus de 8 heures. Visitez la région Mullerthal, le château de Vianden et Echternach. Embarquez pour une visite *Hop on Hop off Nature et Château*, pour une journée complète à la découverte de l'histoire du Luxembourg, du Moyen Âge à l'époque moderne, à bord d'un bus décapotable moderne. Vous allez adorer cette escapade.
Les arrêts prévus sont les suivants: Mullerthal - Schiessentümpel, Château de Beaufort, Château de Vianden, Echternach.
Un guide est à votre disposition.

Tarif: 85 €/personne pour 8 heures de visites
www.getyourguide.fr

Théâtre

Ersatz - Théâtre d'objets ou l'intelligence n'est pas artificielle

Cette pièce de théâtre d'objets, inspirée par le transhumanisme et *Black Mirror,* chamboule nos acquis et nos croyances par le biais de la manipulation et du détournement. Virtuose du théâtre d'objet, doté d'un goût prononcé pour le détournement et l'absurde, Julien Mellano interroge l'avenir de l'homme à l'ère de la techno-science.

Des casques virtuels pour s'immerger dans une nouvelle réalité, un corps boosté par des organes artificiels, un cerveau numérique pour décider à notre place: cauchemar ou futur proche? Dans le sillage de cette vision inquiétante, l'artiste s'attaque à ce sujet d'actualité avec l'humour et la distance loufoque que permet le théâtre. Ersatz chemine dans un monde trouble où le futur est déjà présent.
Dans un décor digne des meilleurs films d'anticipation, Julien Mellano sonde la réalité virtuelle pour nous offrir sa vision librement fantasmée de l'homme de demain.

Dimanche 23 octobre à 18h et lundi 24 octobre 2022 à 10h à l'Abbaye de Neimenster - www.neimenster.lu

Cabaret

Adrienne Haan

Adrienne Haan présente un hommage à la chanson française avec Benjamin Schaefer au piano, lauréat de plusieurs prix de jazz.
Avec des classiques d'Edith Piaf, Charles Aznavour et Jacques Brel, Adrienne Haan présentera également lors de cette soirée des chansons de Walter Jurmann et de Kurt Weill, avant de passer à un style plus moderne avec des chansons jazz-pop de Patricia Kaas et de la Canadienne Isabelle Boulay.

En 2018, Adrienne a remporté avec Cabaret Français le Bistro Award à New York City pour le meilleur divertissement en direct.
Elle est considérée comme la «*première dame du cabaret*» *(The New York Times)* et comme une «*entertainer de première classe*» *(Huffington Post)*. Adrienne Haan chante en 12 langues, ce qui la rend unique dans son domaine.

Jeudi 20 octobre 2022 au Purple Lounge de Mondorf-les-Bains Spectacle à 21h - Tarif: 20 € - www.casino2000.lu

SEPTEMBRE 2022

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

Mercredi 5 octobre à 20h00
HOT TOPICS CONFÉRENCE POST CONGRÈS DE L'ESC

EN COLLABORATION AVEC ET COUVERT PAR SEMPER LUXEMBOURG

Lieu: Hôtel Double Tree by Hilton
Info: inscription par email à l'adresse secretariat@slccardio.lu ou par téléphone au 0621/191692

SOCIETE LUXEMBOURGEOISE DE CARDIOLOGIE

Samedi 8 octobre à partir de 08h15
2E ATELIER D'IMAGERIE URGENTE DE L'AVC

Lieu: Clinique CHC MontLégia (accueil à l'amphithéâtre – route 520 – 2e étage), bd Patience et Beaujonc 2, 4000 Liège, Belgique
Info: www.chc.be

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
WORLD ALLERGY CONGRESS 2022

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

WAC 2022 Istanbul World Allergy Congress

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

Samedi 22 octobre de 8h15 à 16h30
RENCONTRES MALADIES RARES LUXEMBOURG 2022

COUVERT PAR SEMPER LUXEMBOURG

Thème: Enjeux dans le diagnostic en pédiatrie et à l'âge d'adulte:
Entrée large et cheminement pointu
Lieu: Laboratoire national de santé
1, rue Louis Rech
L-3555 Dudelange
Info: www.alan.lu

PLAN NATIONAL MALADIES RARES LUXEMBOURG

Jeudi 20 octobre et vendredi 21 octobre
BELGIAN HEART RYTHM MEETING 2022

Lieu: Sheraton Hotel Brussels Airport, Bruxelles, Belgique
Info: www.bhrm.be

Dimanche 23 octobre au mercredi 26 octobre
HIV DRUG THERAPY
GLASGOW 2022

Lieu: Glasgow, Royaume Uni
Info: https://hivglasgow.org/

Mercredi 26 octobre
de 17h30 à 18h30
COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Performance optimisation in Strength & Conditioning for Luxembourg
Orateurs: Martin Zawieja and Maike Czasche – LIHPS (LU)
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'COQUE – Loc A, 2 rue Léon Hengen, 1745 Luxembourg
Info: www.lihps.lu

NOVEMBRE 2022

Jeudi 17 novembre au dimanche 20 novembre
7TH INTERNATIONAL NEONATOLOGY ASSOCIATION CONFERENCE (INAC 2022)

Lieu: Dubai, EAU
Info: www.worldneonatology.com/2022/

Samedi 19 novembre
de 08h30 à 14h30
COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Symposium Sportkine: What you always wanted to know about ankle injuries but were afraid to ask
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'COQUE – Loc A, 2 rue Léon Hengen, 1745 Luxembourg
Info: www.sport-kine.lu

DÉCEMBRE 2022

Jeudi 1er décembre au samedi 3 décembre
14TH EXCELLENCE IN PEDIATRICS 2022

Lieu: Postillion Hotel, Paul van Vlissingenstraat 9-11, 1096 BK, Amsterdam, Pays-Bas
Info: www.eip-pediatrics-conference.ineip.org

SOCIETE LUXEMBOURGEOISE DE CARDIOLOGIE

HOT TOPICS

CONFÉRENCE POST CONGRÈS DE L'ESC

MERCREDI 5 OCTOBRE À 20H00

Hôtel Double Tree by Hilton

Inscription

Par email à l'adresse
secretariat@slcardio.lu
ou par téléphone au 621 19 16 92
pour le 3 octobre au plus tard

Avec le soutien de

Avec la collaboration de

N°149 SEPTEMBRE 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, C. Hadrien, Dr H. Kugener, R. Mertens

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

PEFC
PEFC/07-31-249
Certifié PEFC
Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées.
www.pefc.be

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.

Rencontres Maladies Rares Luxembourg 2022

« Enjeux dans le diagnostic en pédiatrie et à l'âge d'adulte : Entrée large et cheminement pointu »

22 octobre 2022 **8h15 à 16h30** **Laboratoire national de santé**
1, rue Louis Rech
L-3555 Dudelange

Programme

08h15 – 08h45 : Accueil-café

08h45 – 11h10 : PARTIE I

Modération : *Dr Jos Even, ALAN, Francesca Poloni, Direction de la santé*

Mot de bienvenue
Dr Jean-Claude Schmit, MD, PhD, Directeur de la santé, Direction de la santé
Introduction
Dr Jos Even, ALAN, Président du Comité National Maladies Rares
« L'amyotrophie spinale, le paradigme d'une maladie génétique rare en voie de disparition »
Professeur Laurent Servais, MD, PhD, Université de Oxford, Royaume-Uni
« Maladies Métaboliques Rares : Road map vers le diagnostic »
Dr Emmanuel Scalais, CHL
« Sans Diagnostic : Les réflexes pour détecter une maladie rare »
Dr Fernand Pauly, CHL et CHU de Strasbourg, France
« Red Flags dans le diagnostic, de la pédiatrie à la médecine générale »
Dr Fernand Pauly, CHL et CHU de Strasbourg, Dr Patrick Tabouring, CMG

11h10 – 11h30 : Pause-café

11h30 – 12h30 : PARTIE II

Modération : *Dr Michel Hoffmann, CHdN, Anja Di Bartolomeo, ALAN*

« L'application clinique du diagnostic génétique des maladies rares et son lien avec la recherche translationnelle ».
Dr Guillaume Jouret, LNS, Dr Arthur Sorlin, LNS
« Enjeux du diagnostic dans le cadre des dépistages néonataux »
Dr Patricia Borde, LNS
« Eurordis Rare Barometer : L'odyssée diagnostique des patients maladies rares au Luxembourg »
Daniel Theisen, ALAN

12h30 – 13h30 : Déjeuner-buffet

13h30 – 15h45 : PARTIE III – Ateliers

Organisation simultanée des ateliers en deux tours avec une durée de 45 minutes chacun. Possibilité de participer à 2 des 3 ateliers (sur inscription au préalable).

Modération : *Anja Di Bartolomeo, ALAN*

Atelier A (45 min) : « L'annonce du diagnostic sous tous ses angles »
Dr Didier Van Wymersch, CHL, Dr Jean-Paul Hermand, CHL, Hugo Leite, ALAN
Atelier B (45 min) : « Les bonnes pratiques dans l'interprétation des résultats génétiques dans leurs contextes cliniques »
Dr Guillaume Jouret, LNS, Dr Arthur Sorlin, LNS
Atelier C (45 min) : « Difficultés autour du diagnostic pour les médecins 'A hay stack may hide a needle', ou du besoin de relecture en atelier de dossiers cliniques »
Dr Michel Hoffmann, CHdN, Dr Carine de Beaufort, CHL
Présentation des conclusions par Atelier
Dr Didier Van Wymersch, Dr Guillaume Jouret, Dr Michel Hoffmann
Synthèse et conclusions
Dr Jos Even, ALAN, Dr Patrick Tabouring, CMG

15h45 – 16h30 : Networking – café

Inscription suivant QR code

ou par e-mail à
plansnationaux@ms.etat.lu

« Évènement en présentiel. La participation à l'évènement est gratuite et l'inscription obligatoire. »

PLAN NATIONAL MALADIES RARES LUXEMBOURG

LE GOUVERNEMENT DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé

Direction de la santé

XELJANZ®

(tofacitinib citrate)

210528 - May 2021

Pfizer