

# Semper

LUXEMBOURG

## Psychiatrie

TDA/H de l'enfance  
à l'âge adulte

## Cas clinique

J'ai souvent  
mal au ventre

## URGENCES

Laryngite aiguë  
et épiglotte  
chez l'enfant

## REGULATORY

Retour d'expérience et  
nouvelles questions suscitées par  
l'usage du cannabis médicinal



SOCIÉTÉ  
LUXEMBOURGEOISE  
DE CARDIOLOGIE

Conférence post-ESC  
de la Société  
Luxembourgeoise  
de Cardiologie

LAST MINUTE

*Invitation*

(VOIR EN PAGE 3)

## RECHERCHE

Le son du COVID-19

## RECOMMANDATIONS

Vaccination antipneumococcique

## ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Isnard et son aide-mémoire

Galapagos



Jyseleca®  
filgotinib

# SPOT THE HIDDEN PREDATOR.

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

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



THE  
WINDOW  
TO CHANGE

**LAST MINUTE**

# Invitation

SEMPER LUXEMBOURG VOUS INVITE  
**LE 30 NOVEMBRE 2022 À PARTIR DE 19H30...**



Chère consoeur, cher confrère,

Comme annoncé dans notre numéro 150, vous êtes cordialement convié(e)  
le **mercredi 30 novembre 2022**, à une soirée d'échanges en convivialité avec nos invités du jour:

## **Dr Anna Chioti**

*Médecin / Chef de Division - Division de la Pharmacie et des Médicaments,  
Chargée de la création de l'Agence du Médicament et des Produits de Santé*

**Dans le cadre de la stratégie thérapeutique européenne AAA (affordability availability accessibility), qu'en est-il de l'usage compassionnel du médicament au Luxembourg?**

## **Sonia Franck**

*Secrétaire Générale IML, Innovative Medicines for Luxembourg*

**Mieux comprendre le parcours du médicament, dans le monde,  
en Europe et au Grand-Duché de Luxembourg**

## **Dr Jerry Kieffer**

*Président de Chaîne de l'Espoir Luxembourg  
Médecin chef du service de Chirurgie infantile au CHL*

**S'investir en médecine humanitaire: des exemples concrets**

Une bonne nouvelle ne venant jamais seule, nous aurons le plaisir de  
vous offrir pour l'occasion le manuel **Prêts pour 81 situations urgentes  
en médecine générale** (valeur 50€) que vous pourrez découvrir en  
compagnie de leurs auteurs, le Dr Patrick Tabouring et le Dr Lisa Gambhir.



## **PROGRAMME**

19h30 - Cocktail de bienvenue  
20h00 - Présentations  
21h30 - Bouquet final

Une collation vous sera proposée pendant les présentations de nos invités.

Lieu: Namur - Artisan de saveurs - 2, rue de Bitbourg, Luxembourg - Hamm  
Vaste parking disponible - voir plan d'accès en ligne

Afin de nous permettre de vous accueillir au mieux, nous vous  
demandons de confirmer votre présence pour le 23 novembre 2022,  
par mail **150@semper.lu** ou via notre formulaire d'inscription en ligne



**semper.lu/150**

# SILODYX™

silodosine

## MAINTENANT REMBOURSÉ\*



	P.P. Luxembourg (TVA ind.)	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%

Silodix est indiqué dans le traitement des troubles urinaires de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.<sup>1</sup>

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

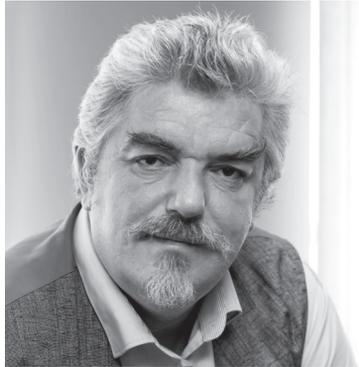
**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Silodix 4 mg gélules Silodix 8 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Silodix 4 mg gélules Chaque gélule contient 4 mg de silodosine. Silodix 8 mg gélules Chaque gélule contient 8 mg de silodosine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Silodix 4 mg gélules Gélule en gélatine, jaune et opaque. Silodix 8 mg gélules Gélule en gélatine, blanche et opaque. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des signes et symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose recommandée est d'une gélule de Silodix 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de Silodix 4 mg chaque jour. Sujets âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Insuffisance rénale: L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ( $Cl_{cr} \geq 50$  et  $\leq 80$  ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ( $Cl_{cr} \geq 30$  et  $< 50$  ml/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) n'est pas recommandée. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée. Population pédiatrique: Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Silodix dans la population pédiatrique dans l'indication d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Mode d'administration Voie orale. La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II-III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. Liste récapitulatif des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). 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. **Affections psychiatriques** Peu fréquent: Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent: Sensation vertigineuse; Rare: Syncope, Perte de conscience<sup>1</sup>. **Affections cardiaques** Peu fréquent: Tachycardie<sup>1</sup>; Rare: Palpitations<sup>1</sup>. **Affections vasculaires** Fréquent: Hypotension orthostatique; Peu fréquent: Hypotension<sup>1</sup>. **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<sup>1</sup>. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent: Rash cutané<sup>1</sup>, Prurit<sup>1</sup>, Urticaire<sup>1</sup>, Éruption d'origine médicamenteuse<sup>1</sup>. **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.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](mailto: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 Silodix dernière version. 2. Montorsi F et al. Int J Urol 2016;23(7):572-9 3. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010;9(4):491-495. 4. Chapple et al. European Urology, 2011; 59(3):342-352. \*Remboursé depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2021.

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

# Edito



## L'intuition, ce mystère que l'on dit féminin

A deux reprises en ces colonnes j'ai été amené à mentionner une femme célèbre, puissante, dont l'impact sur nos vies est majeur. Une consoeur même, bien que le fait ne soit pas connu de tous. Certes, elle ne pratiquera pas vraiment son art, mais je suis le dernier à pouvoir lui en tenir grief puisque j'ai rapidement troqué mon stéthoscope pour la plume et le clavier.

Ceci étant dit, l'histoire nous apprend que les médecins, lorsqu'ils détiennent les rênes du pouvoir, ne sont pas toujours perçus comme des modèles. Certes, on retient Salvador Allende ou Che Guevara, dont la vocation s'est muée en vocation sociale, voire révolutionnaire, au panthéon des médecins investis en politique. On se souvient des nombreux surnoms honorifiques de Georges Clémenceau, et bien avant encore de Jean-Paul Marat, médecin, physicien et journaliste (tiens tiens). On a moins d'enthousiasme, globalement, pour le Dr el-Assad.

Ursula von der Leyen - car c'était elle l'objet de l'intuition - ne suscite généralement que peu d'enthousiasme, elle aussi. Les médias ont peu de sympathie pour elle, mais elle le leur rend bien. En Allemagne, elle a pourtant eu de belles initiatives, en politique familiale particulièrement. Mais elle dit et fit également de grosses bêtises, qui lui valurent par exemple de devoir présenter ses excuses à l'Inde - excusez du peu, ou durant son passage au ministère allemand de la Défense. Cela n'empêchera pas qu'elle soit désignée présidente de la Commission européenne en remplacement de Jean-Claude Juncker. A la grande stupeur des Allemands dont un tiers seulement voyaient en elle un bon casting dans cette fonction.

## Au pays de Juncker naîtront les ennuis

Ironie du sort, c'est à Luxembourg que des nuages assombriront le ciel de la présidente de la Commission européenne, plus précisément au sein du Parquet européen - *European Public Prosecutor's Office* (EPPO) en anglais. L'affaire est peu commentée, mais elle l'est davantage dans d'autres pays du sud de l'Europe, notamment en Grèce où les politiques fastueuses du Nord suscitent volontiers des aigreurs.

...

# Edito

...

On ne s'étonnera donc pas d'y voir plus volontiers relayées les interpellations «qui dérangent». Comme celle de Cristian Terhes, parlementaire européen qui, ce 17 octobre, a appelé ni plus ni moins à la démission immédiate de ses fonctions de von der Leyen, en raison de l'investigation en cours par le Bureau du procureur général européen, qui a ouvert une enquête sur le dossier des achats de vaccins COVID-19 dans l'Union Européenne, et plus précisément sur les 71 milliards d'euros de contrats à charge des Etats Membres, pour l'achat de 4,6 milliards de doses.

## Gestion de crise?

La critique est aisée, l'art est difficile... Soyons clairs: en 2021 tous les pays étaient dans la course au vaccin. Et on a salué l'apport de l'Union Européenne comme interlocuteur dans ce qui ressemblait à un marché mondial sauvage. Mais néanmoins les chiffres laissent rêveurs: rapportés à 447 millions d'habitants en 2021, nous parlons de plus de 10 doses par habitant. On dira ce qu'on veut: Juncker, au moins, il savait compter.

On s'étonne aussi que le prix par dose ait augmenté au fil des contrats, passant de 15,50€ à 19,50€ pour le 3<sup>e</sup> contrat, d'un montant de 35 milliards. Les Etats sont obligés de déboursier, au grand dam des Etats baltes ou de la Pologne, qui préféreraient utiliser ces sommes colossales à d'autres fins, comme l'accueil des réfugiés ukrainiens. Les transactions étant couvertes d'un voile opaque, qui irrite fortement le Bureau du procureur général européen, de plus en plus de voix se font donc entendre pour qu'Ursula von der Leyen soit au minimum auditionnée, afin qu'elle explique entre autres les motivations qui l'ont amenée à court-circuiter le groupe de négociation chargé précisément de négocier les prix.

La fonction du président de la Commission européenne est la plus haute fonction de l'Union Européenne. Sa désignation par le Conseil européen se déroule largement à huis clos, à l'issue de réunions secrètes des chefs d'Etat ou de gouvernement des Etats membres.

*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](mailto:info@connexims.lu)



Colophon en page 74

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

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1 $\lambda$ ), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de transcrit chimérique (CH2) 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 anti-rhumatisme (DMARD) antérieur. **Psoseologie 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 indiquée. **Posologie :** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 4, 8, 12, suivie d'une dose d'entretien de 100 mg 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, 4, 8, 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 ( $\geq 65$  ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont moins 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 :** Voir sous-cutané. Dans la mesure du possible, les sites ou 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 étroit de ces 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 :** Résumés 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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **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 :** Dermatoïtes. **Peu fréquent :** Gastro-entérite. Affections du système immunitaire : **Peu fréquent :** Hypersensibilité. **Peu fréquent :** Anaphylaxie. Affections du système nerveux : **Fréquent :** Céphalées. Affections gastro-intestinales : **Fréquent :** Diarrhées. Affections de la peau et de tissus sous-cutanés : **Peu fréquent :** Prurigo. **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, hypotransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités 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  $\leq 3$  x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre  $> 3$  et  $\leq 5$  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 jusqu'à la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III 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 - B : Jusqu'à 1 an. A1 : Placebo N = 379; A2 : Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 379; A3 : Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 371 - B1 : Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 379; B2 : Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 371; ALAT :  $> 1$  à  $\leq 3$  x LSN : A1 : 30,0%; A2 : 28,2%; A3 : 35,0% - B1 : 33,5%; B2 : 41,2% -  $3$  à  $\leq 5$  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  $\leq 3$  x LSN : A1 : 20,0%; A2 : 18,8%; A3 : 21,6% - B1 : 22,8%; B2 : 27,8% -  $3$  à  $\leq 5$  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%. \* période contrôlée versus placebo; <sup>†</sup> les patients randomisés sous placebo à l'inclusion

puis traités par Tremfya ne sont pas pris en compte; <sup>†</sup> nombre de patients ayant fait l'objet d'un mois 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  $\leq 3$  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 de 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 supérieur dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo. Un patient (0,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo ont présenté 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. **Immuno-généricité :** L'immuno-généricité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique basée sur le 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 = 149) 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 % de l'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 suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division VIOP, Bruxelles, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES. Médias Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie, 38365 Avenue de la Santé, 57078 Metz Cedex 03, France. Tél. : (+33) 3 83 65 87 87. Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Liens pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entrees/secteur/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 préremplis, EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE :** 13/01/2022. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

**Tremfya**  
100 mg – 1 seringue préremplie  
100 mg – 1 stylo prérempli

BE				LUX	
PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	PP incl. 3% VAT		
€ 1.984,43	€ 12,10	€ 8,00	€ 1.928,26		



**Tremfya®**  
(guselkumab)  
Lasting, consistent relief

Tremfya is reimbursed for treatment in PsA

**TREMFYA:**  
THE FIRST IL23 IN PsA

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.

**janssen Immunology**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

logie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 WANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 87 87. Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Liens pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entrees/secteur/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 préremplis, EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE :** 13/01/2022. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Téléphone: 0800 93 377 E-mail: [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com) Internet: [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)

Janssen-Cilag NV

**janssen Immunology**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

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

À partir  
de **69€**  
par mois

## Nouveau ! LES solutions de paiement tout-en-un.



Un terminal  
de paiement  
mobile ou  
fixe inclus



Un forfait  
transactionnel  
de 5000€  
par mois



L'acceptation  
de tous les moyens  
de paiement  
les plus populaires



Une assistance  
technique  
24/7



Des services  
à valeur ajoutée



Nos conseillers sont à votre écoute :  
[+352 3 55 66 444](tel:+35235566444) | [commercial.lux@worldline.com](mailto:commercial.lux@worldline.com)

Plus d'informations :



# Sommaire

13



## ACTU

- **CNS: un écart budgétaire limité et des avancées**
- **Regard de Belgique: la Cour constitutionnelle face à l'euthanasie**

30



## RECHERCHE

Le son du COVID-19

41



## CAS CLINIQUE

J'ai souvent mal au ventre

19



## MEETING

- **Conférence post-ESC de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie**
- **Dr Bruno Pereira**  
Du nouveau en cardiologie interventionnelle?
- **Pr Fabian Demeure**  
Hyperlipidémies: si on parlait enfin de traitement hypolipémiant?

33



## REGULATORY

Retour d'expérience et nouvelles questions suscitées par l'usage du cannabis médicinal

46



## RECOMMANDATIONS

Vaccination antipneumococcique

48



**RECOMMANDATIONS** .....

Nouvelles publications  
du Conseil Scientifique

50



**URGENCES** .....

Laryngite aigüe et épiglottite  
chez l'enfant

54



**ABÉCÉDAIRE DE  
LA MÉDECINE** .....

Isnard et son aide-mémoire

58



**EVASION** .....

Ich bin ein Berliner!

60



**MEETING** .....

A lire dans notre prochaine  
édition! ESMO 2022 comme  
si vous y étiez...

62



**SPORTS D'HIVER** .....

Val Thorens ouvre un  
complexe de sport et de  
bien-être: Le Board

64



**SORTIES** .....

Génération 90, Sport pour  
tous, Les dîners dans le noir  
au Novotel Kirchberg...

66



**PSYCHIATRIE** .....

TDA/H de l'enfance à l'âge  
adulte

68

**AGENDA** .....

70

**CARTOON** .....

START XTANDI™ TO EXTEND SURVIVAL\*\*



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

**ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Xtandi - 80 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list of excipients, see section 6.1.3. **PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet, Xtandi - 40 mg film-coated tablets Yellow round - film-coated tablets, debossed with E 40. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Yellow oval - film-coated tablets, debossed with E 80. **4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Xtandi is indicated for: - the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1), - the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy. **4.2 Posology and method of administration** Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer. **Posology** The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated. If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a ≥ 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 ischaemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.5% of enzalutamide-treated patients, 0.2% of placebo-treated patients and 0.3% in bicalutamide-treated patients. Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 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 <sup>†</sup> Not known: posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	Common: ischaemic heart disease <sup>†</sup> Not known: QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Very common: hot flush, hypertension
Gastrointestinal disorders	Not known: nausea, vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: dry skin, pruritus Not known: erythema multiforme, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common: fractures <sup>†</sup> Not known: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain
Reproductive system and breast disorder	Common: gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Very common: asthenia, fatigue
Injury, poisoning and procedural complications	Very common: fall

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

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

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

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

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



# En forme cet automne !

## Le plein de vitalité<sup>1</sup>

Acérola, ashwagandha  
et shiitaké : un tierscé  
tonique !



## L'allié anti-fatigue<sup>2</sup>

Trois sels de magnésium  
performants et aisément  
assimilables



## Immunité renforcée<sup>3</sup>

Vitamine D3  
naturelle - 2000 UI

Compléments alimentaires en vente en magasins bio, pharmacies et parapharmacies.

Acerola 750 (50 gél. CNK 3187-457 • 90 gél. CNK 3019-965 • 180 gél. CNK 4508-818)

Magnesium Quatro 900 (60 gél. CNK 3202-983 • 90 gél. CNK 3507-001 • 180 gél. CNK 4509-303)

Natur-D 2000 (100 caps. CNK 3729-308 • 200 caps. CNK 3729-316)

1 La vitamine C contribue au bon fonctionnement du système immunitaire et à réduire la fatigue. 2 Le magnésium contribue à réduire la fatigue. 3 La vitamine D3 contribue à une ossature saine et au bon fonctionnement du système immunitaire.



## CNS: un écart budgétaire limité et des avancées

*Le comité quadripartite s'est réuni ce mercredi 19 octobre 2022 à Mondorf-les-Bains pour aborder l'état des lieux financier de l'assurance maladie-maternité. Présidé par la Ministre de la Santé Paulette Lenert, le comité s'est attelé à présenter âprement les prévisions budgétaires pour 2022, faisant notamment état d'une légère aggravation du déficit par rapport aux estimations annoncées en mai dernier.*

*Arnaud Mertens*

La Ministre de la Santé Paulette Lenert a annoncé que les prévisions budgétaires pour 2022 se traduiraient par un déficit de 55,1 millions d'euros, contrairement aux 48 millions initialement projetés. Ce déficit, bien que légèrement plus élevé qu'attendu, demeure dans la trajectoire prévue et peut être compensé par les réserves accumulées ces dernières années.

Le déficit intervient dans un environnement inflationniste couplé à un contexte sanitaire durant lequel des mesures exceptionnelles ont été prises par les différents acteurs gouvernementaux pour minimiser l'impact de la pandémie sur la population.

Le déficit est à ce titre en légère baisse par rapport à 2021 (55,7 millions d'euros).

Le Luxembourg est un très bon élève sur la scène internationale lorsqu'il s'agit de gérer judicieusement son budget. Le ratio dette publique/PIB y est maintenu bas, atteignant en septembre 2022 un peu plus de 21%, bien loin de ses voisins, proches ou lointains, se situant habituellement au-delà des 100%.

Des dépenses significatives liées à la pandémie sont toujours dans le giron de l'assurance maladie-maternité. Les

dépenses couvertes s'articulent notamment autour du coût des tests PCR COVID-19 ainsi que du surcroît de frais médicaux et hospitaliers.

Le projet de loi concernant le budget 2023 de l'Etat incorpore dès lors un financement étatique de 37,5 millions d'euros pour venir combler la charge financière associée aux mesures de la crise sanitaire. Lynn Settinger de l'OG-BL souligne à ce titre l'engagement pris par le gouvernement de «compenser aussi longtemps que sera nécessaire cette mesure».

L'engagement du gouvernement depuis le début de la pandémie n'est pas nouveau et se veut soutenu. Une loi spéciale votée en décembre 2020 révélait déjà le soutien du secteur public dans cette crise par une participation de 386 millions d'euros au financement du congé pour raisons familiales. La majorité de la somme était initialement libérée à hauteur de 200 millions d'euros lors de l'exercice 2020, et le reste était réparti équitablement entre 2021 et 2023.

## Tendre vers l'équilibre

Le Luxembourg peut s'appuyer sur une évolution des cotisations plus favorable qu'initialement projetée pour 2022 ainsi que sur de confortables réserves de 903,2 millions d'euros en 2021.

Dès lors, bien que l'augmentation des recettes ne puisse entièrement compenser l'évolution des dépenses en 2022, les réserves jouent le rôle de mitigeur et absorbent le déficit pour s'établir à 848,2 millions d'euros en 2022 (équivalent à 22,1% des dépenses courantes).

L'exercice 2023 devrait se traduire en un déficit réduit de 10,1 millions d'euros, réduisant légèrement les réserves. Cela dit, les réserves, équivalant alors à 19,8% des dépenses projetées en 2023, resteraient bien au-delà du seuil minimum de 10% fixé par le Code de la sécurité sociale. Les prévisions tablent donc sur un fléchissement de la déviation budgétaire tendant vers l'équilibre à moyen terme.

Paulette Lenert a une fois encore souligné l'importance du groupe de travail, composé notamment, à son initiative, d'acteurs gouvernementaux et de partenaires sociaux, afin d'établir un plan d'action permettant de garantir un équilibre financier durable.

Le groupe «soutenabilité financière» prévoit de revenir avec des pistes de réflexions et conclusions lors du prochain comité quadripartite pouvant permettre de réviser la soutenabilité financière du système.

Parmi les pistes existantes, citons celle visant à minimiser les doubles examens inutiles. Ce qui pourrait se faire

en favorisant l'échange efficace d'informations entre les systèmes informatiques. Le point central est d'éviter que les écarts budgétaires pénalisent les assurés.

Paulette Lenert se veut rassurante à ce sujet et indique que «la réserve de l'assurance maladie-maternité permet de couvrir le déficit pour les prochaines années, ce qui offre suffisamment de temps pour analyser et discuter de différentes pistes».

## Remboursement des soins dentaires

Le thème récurrent du remboursement des soins dentaires est mis en avant depuis 2016. La quadripartite a présenté un aperçu des travaux en cours en collaboration avec le Cercle des médecins-dentistes.

Un budget de 13 millions d'euros dédié aux améliorations des soins dentaires est notamment prévu, mais les discussions ne permettent pour l'instant pas de le redistribuer efficacement.

Paulette Lenert annonce néanmoins qu'un accord a pu être trouvé sur certains points concernant la nomenclature et les statuts, incluant notamment des nouveautés concernant le remboursement des traitements de racines et des couronnes. De même, un tarif pour les images 3D sera calculé en fonction de la durée de vie de l'appareil et non d'une location arbitraire.

Les parties ne sont cependant pas encore parvenues à un accord concernant, par exemple, le comblement des sillons dentaires et les matériaux d'obturation et de préparation cavitaire.

La ministre insiste sur le fait que des améliorations au niveau de la prise en charge de la médecine dentaire restent à être mises en œuvre rapidement «afin de proposer un remboursement adapté aux standards de la médecine dentaire moderne».

Les syndicats secondent ce point, suggérant que les assurés les soins dentaires sont payés en moyenne à 50% par les assurés, bien au-delà des statistiques rencontrées dans d'autres catégories de soins.

## Délais dans les polycliniques

Le groupe de travail sur les longs délais d'attente dans les polycliniques va reprendre du service. Le but visé du gouvernement est de favoriser le recours par les assurés à la médecine primaire et souligner le rôle du médecin de famille.

La quadripartite souligne d'ailleurs que l'affluence aux urgences a augmenté de 25% et désire approfondir sa compréhension du phénomène dans les mois qui viennent.

Le Docteur Alain Schmit, président de l'AMMD, accueille favorablement le projet, soulignant qu'il s'agit d'une «demande de longue date de notre part de promouvoir le fait que les patients prennent un médecin de famille».

L'urgence est d'éviter l'embouteillage des soins de santé et le retard de l'accès aux médecins. Les solutions du gouvernement sont attendues à moyen terme. Reste à savoir quel pourrait être l'impact budgétaire de la revendication majeure du corps médical, à savoir les indemnités pour les gardes et astreintes, mais c'est là un autre débat. ■

Référence:  
Communiqué du Ministère de la Sécurité sociale (19.10.2022)

«Le but visé du gouvernement est de favoriser le recours par les assurés à la médecine primaire et souligner le rôle du médecin de famille.»



## Regard de Belgique: la Cour constitutionnelle face à l'euthanasie

*Alors que l'euthanasie existe au Grand-Duché du Luxembourg depuis 2009, voilà vingt ans que la Belgique a légalisé la pratique. A plusieurs reprises, la Cour constitutionnelle belge a dû se prononcer sur la loi et sur ses évolutions. Fait marquant : le 20 octobre dernier, pour la première fois depuis 2002, la Cour constitutionnelle a estimé que certains aspects de la loi étaient contraires à la Constitution. Retour sur un débat juridique et sociétal sensible.*

*Romain Mertens,  
chercheur en droits fondamentaux (UNamur)*

Après les Pays-Bas en 2001, la Belgique est le deuxième pays européen à avoir légalisé l'euthanasie, en 2002. Le Grand-Duché du Luxembourg a suivi, avec la loi du 16 mars 2009 sur l'euthanasie et le suicide assisté. Plus récemment, l'Espagne a franchi le pas, en 2021. La loi belge est parmi les législations les plus avancées en matière d'euthanasie. Rappelons toutefois que les pays qui ont légalisé l'euthanasie sont très peu nombreux. La loi belge sur l'euthanasie, de même

que les modifications législatives qui ont suivi, ont fait l'objet de recours en annulation devant la Cour constitutionnelle, qui ont tous été rejetés. Néanmoins, le 20 octobre dernier, la Cour constitutionnelle a conclu pour la première fois à la violation de la Constitution, dans le cadre d'un arrêt rendu sur une question préjudicielle.

Signalons qu'au Grand-Duché du Luxembourg, la Cour constitutionnelle n'a pas été amenée à se prononcer sur

l'euthanasie, mais sa jurisprudence est beaucoup moins fournie que celle de son homologue belge.

L'affaire est arrivée devant la Cour constitutionnelle à la suite d'une euthanasie pratiquée sur une femme de 38 ans, atteinte de dépression. Les médecins ayant réalisé l'euthanasie s'étaient rendus coupables de plusieurs violations des conditions fixées par la loi, ce qui avait conduit à des poursuites pénales. Ils ont néanmoins été acquittés, mais l'un d'eux, acquitté sur la base du «doute raisonnable», a ensuite été poursuivi civilement par la famille. Dans ce contexte, une question préjudicielle a été posée à la Cour constitutionnelle, concernant les sanctions prévues en cas de non-respect de la législation.

En effet, dans l'état actuel de la loi belge, dès lors qu'un médecin ne respecte pas les conditions fixées par la loi, il peut être poursuivi pour meurtre par empoisonnement. Il n'existe donc aucune différence de sanction entre la violation des conditions de forme et la violation des conditions de fond prévues par la loi. De plus, un médecin qui pratique une euthanasie sans respecter

«Dans l'état actuel du droit, compte tenu de la sévérité de la sanction pénale, il est très peu probable qu'un juge sanctionne un médecin qui ne respecterait pas une condition formelle prévue par la loi.»

toutes les conditions prévues par la loi s'expose à la même sanction qu'une personne qui en empoisonne une autre, à savoir la réclusion à perpétuité. C'est sur ces éléments que la Cour constitutionnelle a dû se prononcer.

La réponse qu'elle a apportée est intéressante pour le législateur – et le médecin – luxembourgeois. En effet, à l'instar de la loi belge, la législation luxembourgeoise se contente d'introduire une exception à l'infraction pour meurtre en cas d'euthanasie, sans prévoir de sanction spécifique en cas de violation de la loi sur l'euthanasie commise par le médecin.

### **La réponse de la Cour constitutionnelle: des sanctions différenciées sont nécessaires**

Selon la Cour constitutionnelle belge, la loi viole la Constitution, en ce que «tout non-respect des conditions et procédures de la loi du 28 mai 2002, par le médecin qui pratique l'euthanasie (...), peut donner lieu à une seule et même incrimination conformément aux dispositions existantes du Code pénal». Quelle est la conséquence de cet arrêt? Bien qu'ayant jugé la loi inconstitutionnelle, l'annulation se limite à quelques mots, de sorte que l'euthanasie demeure permise en Belgique. En revanche, le Parlement belge va être amené à se saisir de la question, afin de prévoir des sanctions différenciées selon le type de violation commise par le médecin.

Le constat de la Cour est particulièrement fort, en ce que le législateur avait déjà été interpellé par le Conseil d'État sur ce point, lors de l'élaboration de la loi. Comme au Grand-Duché du Luxembourg, le Conseil d'État conseille le législateur avant l'adoption d'une loi. En l'occurrence, il estimait qu'il fallait «opérer une distinction entre, d'une part, les conditions essentielles qui doivent être respectées pour que l'euthanasie ne soit pas une

infraction et, d'autre part, les conditions strictement formelles sans rapport avec ces conditions essentielles».

Néanmoins, le législateur avait explicitement rejeté la suggestion du Conseil d'État, considérant que l'euthanasie est «l'aboutissement de tout un processus qui doit être entièrement suivi par le médecin de A à Z, et ce afin de garantir l'autonomie de la volonté du patient et de lui assurer une sécurité dans l'application de ses droits».

La décision de la Cour est d'autant plus forte qu'elle reconnaît que le législateur jouit d'un large pouvoir d'appréciation en matière pénale, ainsi que pour les questions éthiques. Si la Cour admet que le législateur pénalise tout non-respect des conditions fixées par la loi, il n'en demeure pas moins que celles-ci «puissent fondamentalement différer en ce qui concerne leur nature et leur objectif». Qualifier de la même manière et infliger une même peine quelle que soit la violation commise par le médecin entraîne dès lors des «conséquences disproportionnées».

En effet, la peine encourue est la plus lourde envisageable et n'est «mani-

festement pas raisonnablement» proportionnée pour la violation d'une condition formelle de la loi. De plus, si le juge a la possibilité d'individualiser la peine et de prendre en compte des circonstances atténuantes, celles-ci ne modifient ni la qualification de l'infraction ni la déclaration de culpabilité.

En conclusion, cet arrêt témoigne du caractère sensible de l'euthanasie et de la complexité à la régler. Si l'arrêt de la Cour constitutionnelle va amener de nouvelles évolutions législatives – probablement accompagnées de nouveaux recours devant la Cour constitutionnelle –, cette modification de la loi semble bienvenue. En effet, dans l'état actuel du droit, compte tenu de la sévérité de la sanction pénale, il est très peu probable qu'un juge sanctionne un médecin qui ne respecterait pas une condition formelle prévue par la loi. Une évolution sur ce point permettrait donc peut-être davantage de contrôle, tout en ne faisant pas craindre la réclusion à perpétuité aux médecins dès qu'une violation formelle de la loi est commise. Une évolution dont pourrait s'inspirer le législateur luxembourgeois? ■

### **Quelles différences entre la loi belge et la loi luxembourgeoise?**

Sans entrer dans les détails des deux législations, quelques différences peuvent être soulignées. Ainsi, la Belgique autorise l'euthanasie des personnes mineures, alors que la loi luxembourgeoise n'admet que l'euthanasie des patients majeurs. Cette particularité de la Belgique est néanmoins unique au monde.

De plus, la loi belge admet depuis 2020 que la déclaration anticipée de volonté soit valide indéfiniment. En revanche, la législation luxembourgeoise impose à la Commission chargée de l'enregistrement des dispositions de fin de vie de vérifier tous les cinq que la volonté du déclarant est inchangée.

On peut encore noter que la loi belge impose au médecin qui refuse de pratiquer une euthanasie de communiquer au patient les coordonnées d'un centre ou d'une association spécialisée en matière d'euthanasie. Cette obligation n'existe pas dans la législation luxembourgeoise, mais le médecin doit communiquer son refus dans les 24 heures, alors que le délai est de 7 jours en Belgique.



# TRIXEO AEROSPHERE®

(fumarate de formotérol dihydraté,  
bromure de glycopyrronium et budésonide)  
Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Grand-Duché de Luxembourg		
Trixeo Aersphere® (5/7,2/160 µg/dose)	Prix public TVA incl.	Remboursement
120 doses	€ 60,50	100%
3 x 120 doses	€ 157,93	100%

## DÉCOUVREZ LA TRIPLE PUISSANCE DE TRIXEO AEROSPHERE®

Pour vos patients atteints de BPCO\*  
afin de réduire le risque d'exacerbations  
et la mortalité (toutes causes confondues)<sup>#1,2,3</sup>

Disponible  
en grand  
conditionnement



**INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** Trixeo Aersphere 5 microgrammes/ 7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque dose délivrée (mesurée à la sortie de l'embout buccal) contient 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et 170 microgrammes de budésonide. Cela correspond à une dose mesurée de 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et 170 microgrammes de budésonide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Suspension de couleur blanche. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** Trixeo Aersphere est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats obtenus sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Posologie. La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir). En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières. Patients âgés.** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale.** Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique.** Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique.** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO. **Mode d'administration.** Voie inhalée. **Instructions d'utilisation :** Pour une administration satisfaisante du médicament, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. **Remarque :** il est important de recommander au patient : • de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent desséchant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé. Pour de meilleurs résultats, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation ; • d'amorcer l'inhalateur en l'agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un lavage hebdomadaire ou lorsqu'il est tombé ; • de se rincer la bouche avec de l'eau sans avaler après l'inhalation afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. Lorsque le dispositif Trixeo Aersphere est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal, et déclenche en même temps l'inhalateur, les substances actives contenues dans l'aérosol suivent l'air inspiré jusque dans les voies aériennes. Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Trixeo Aersphere avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. Trixeo Aersphere peut être utilisé avec des chambres d'inhalation telles qu'Aerochamber Plus Flow-Vu (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables.** Résumé du profil de sécurité. Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des  $\beta_2$ -mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des céphalées (2,7 %) et des infections des voies urinaires (2,7 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables.** Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes.** [Classe de systèmes d'organes : Terme préférentiel : Fréquence : Infections et infestations : Candidose orale, Pneumonie : Fréquent. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité : Peu fréquent ; Angioedème : Fréquence indéterminée. Affections endocriniennes : Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple freinage de fonction surrénalienne : Très rare. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie : Fréquent. Affections psychiatriques : Anxiété : Fréquent ; Dépression, Agitation, Impatiences, Nervosité : Peu fréquent ; Trouble du comportement : Très rare. Affections du système nerveux : Céphalées : Fréquent. Étourdissements, Tremblements : Peu fréquent. Affections oculaires : Vision trouble (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP), Cataracte, Glaucome : Fréquence indéterminée. Affections cardiaques : Palpitations : Fréquent ; Angor, Tachycardie, Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) : Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dysphonie, Toux : Fréquent ; Irritation de la gorge, Bronchospasme : Peu fréquent. Affections gastro-intestinales : Nausées : Fréquent ; Bouche sèche : Peu fréquent. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythèmes : Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Contractures musculaires : Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Infection des voies urinaires : Fréquent ; Rétention urinaire : Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur thoracique : Peu fréquent. Description de certains effets indésirables. Pneumonie. L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie confirmés rapportés sur une période allant jusqu'à 24 semaines était de 1,9 % (12 patients) avec Trixeo Aersphere (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté budésonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammes (n = 314) et 1,3 % (4 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes en ouvert (n = 318). Dans l'étude KRONOS, il n'y a eu aucun décès lié à une pneumonie avec Trixeo Aersphere. L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (effectif de la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 10 %). L'incidence de pneumonie confirmée était de 4,2 % (90 patients) avec Trixeo Aersphere (n = 2144), 3,5 % (75 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammes (n = 2124), 2,3 % (48 patients) avec FOR/GLY MDI 5/7,2 microgrammes (n = 2125) et 4,5 % (96 patients) avec FOR/BUD MDI 5/160 microgrammes (n = 2136). Dans l'étude ETHOS, il y a eu cinq décès liés à une pneumonie au cours de la phase de traitement de l'étude (deux avec FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, trois avec FOR/GLY MDI et aucun avec Trixeo Aersphere). **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.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be). **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/20/1498/002 120 doses, EU/1/20/1498/003 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses), **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>, s. n. s. public.lu (05/2022).

\* Trixeo Aersphere® est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

# Dans ETHOS, le temps jusqu'à un décès (toutes causes confondues) était un critère secondaire (TRIXEO [n=2137] vs LAMA/LABA (glycopyrronium/fumarate de formotérol) [n=2120]), le pourcentage de décès de patients dans chaque bras était de 1,40 % vs 2,64 %, HR = 0,51; 95 % KI 0,33-0,80; La valeur p est considérée comme non ajustée (p = 0,0035). Le critère principal d'évaluation concernant le taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères pendant le traitement par Trixeo Aersphere® par rapport à FOR/GLY MDI et FOR/BUD MDI a été satisfait (TRIXEO vs LAMA/LABA pMDI : AR 1.08 vs 1.42 [RR 0.76; p<0.001]; versus ICX/LABA pMDI : AR 1.08 versus 1.24 [RR 0.87; p=0.003]).

RÉFÉRENCES : 1. Ferguson GT et al. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758; 2. Rabe KF et al. NEJM 2020;383:35-48; 3. Martinez FJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564; 4. RCP Trixeo Aersphere®



**Repatha**<sup>®</sup>  
(evolocumab)

Pour les patients à haut risque CV,

**Bousculez le  
STATU QUO**

AVEC

**REPATHA**<sup>®</sup>

↓ Réduire le LDL-C  
↓ Réduire le risque CV<sup>1</sup>

**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 relatives 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 clinique significative, la fréquence d'administration peut être portée à 140 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphasère peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphasère. **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 ; 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 à évaluer 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 suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; Avenue Galilée 5/03 ; 1210 BRUXELLES ; Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) ; E-mail : [adr@afmps.be](mailto: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](mailto: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/11/15/1016/002-005. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** novembre 2021.

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

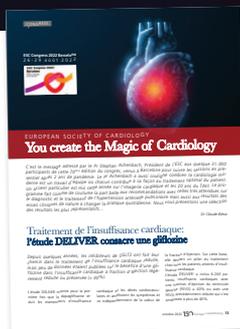
E.R. s.a. Amgen Telecomlaan 5-7 1831 Diegem - LU-REP-0322-00001 V1.0 - date de creation 3 mars 2022

**AMGEN**<sup>®</sup>



SOCIÉTÉ  
LUXEMBOURGEOISE  
DE CARDIOLOGIE

# Conférence post-ESC de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie



*Dans notre édition du mois d'octobre, nous consacrons un dossier au récent congrès de l'ESC. L'exercice était intéressant, car le 5 octobre nous pouvions comparer ce que notre médecin journaliste avait retiré comme messages essentiels avec les Hot Topics des cardiologues luxembourgeois.*



Dans notre dossier d'octobre, de la plume du Dr Claude Bieva, nous abordons l'insuffisance cardiaque avec l'étude DELIVER, les nouvelles recommandations en matière d'hypertension pulmonaire, l'étude TIME, la polypill, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë et la place des combinaisons de deux diurétiques, et enfin l'intelligence artificielle et les applications sur smartphone.

Au programme de cette soirée de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie:

- Dr Cristiana Banu: Polypill, TIME, statines et effets musculaires
- Dr Jean Beissel: Nouveaux paradigmes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (DELIVER/ADVOR)

Les nouveautés en matière d'hypertension pulmonaire et de prise en charge des hypercholestérolémies ont été présentées à Luxembourg par l'orateur invité du jour, le Pr Fabian Demeure (Cardiologue, CHU UCL Namur), que l'on voit ici sous le regard toujours attentif de Crisiana Banu, présidente de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie.

- Dr Bruno Pereira: Du nouveau en cardiologie interventionnelle
- Pr Fabian Demeure: Prise en charge des hypercholestérolémies

## Polypill en prévention secondaire

Pourquoi l'étude SECURE<sup>1</sup> est-elle intéressante? Pas seulement bien sûr parce que l'on y retrouve pour principal investigateur Valentin Fuster, dont la renommée mondiale va bien au-delà

du cercle des cardiologues depuis les années '80. Mais surtout parce que chacun sait que parmi les patients en prévention secondaire, l'adhérence thérapeutique est souvent très faible. Et ce alors que l'on parle de patients déjà victimes d'un accident cardiovasculaire. D'où l'intérêt de la polypill, un concept évoqué depuis de nombreuses années, mais que l'étude SECURE a cette fois évalué sur 2.500 patients, recrutés dans 113 centres de 7 pays européens.



Les patients ont été recrutés dans les 6 mois suivant un infarctus du myocarde et mis sous une triple thérapie à base d'aspirine 100 mg, de ramipril à 2,5, 5 ou 10 mg et d'atorvastatine à 20 ou 40 mg.

Le suivi était de 3 ans, avec pour critère composite principal le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'AVC ou la revascularisation urgente, et pour critère composite secondaire le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus et l'AVC.

Par rapport au traitement usuel, la polypill fait beaucoup mieux: réduction du risque relatif de 24% ( $p=0,02$ ) pour le critère principal et de 30% ( $p=0,005$ ) pour le critère secondaire.

**Cristiana Banu:** «La polypill faisait mieux avec un traitement identique. L'explication se trouve dans la meilleure adhérence au traitement, mais probablement aussi dans la réduction des fluctuations à long terme de la

tension artérielle et de l'hypercholestérolémie. Cette approche substitutive pourrait devenir partie intégrante d'une stratégie globale pour améliorer la prévention secondaire.»

**Bruno Pereira:** «Des études similaires ont déjà été menées avec les antihypertenseurs, montrant la même chose, à savoir que lorsque l'on combine plusieurs antihypertenseurs dans un comprimé, on augmente l'efficacité et on diminue les effets indésirables, comparativement aux mêmes dosages pris séparément.»

### TIME<sup>2</sup>: le soir, le matin... peu importe mais...

C'est la grande question des patients: «Docteur, à quel moment dois-je prendre mon antihypertenseur?». Et une intuition courante: puisque les patients dont la tension artérielle ne baisse pas le soir sont plus à risque, pourquoi ne pas leur conseiller une prise vespérale?

Et bien non, la prise le soir n'améliore pas le critère principal composite (hos-

pitalisation pour infarctus, AVC ou décès d'origine cardiovasculaire), mais elle ne fait pas de tort pour autant. Contrairement à ce que l'on redoute parfois, la prise vespérale n'augmente pas le risque de chutes ou de fractures. Voici donc qui nous autorise à répondre aux patients «*Quand vous voulez... du moment que vous le prenez bien tous les jours.*»

**Cristiana Banu:** «Que la prise ait lieu le matin ou le soir, l'autocontrôle de la tension artérielle montre que cette dernière est souvent un peu augmentée juste avant la prise. Ceci doit inciter à prendre en considération l'efficacité du traitement pendant 24 heures.»

### Effets secondaires musculaires des statines: 7 ans de malheur

C'est peu dire que la méta-analyse présentée par le Pr Colin Baigent au nom du CTT Collaboration Group, est un travail de titan: il s'agissait de documenter tous les événements musculaires indésirables enregistrés dans les grands essais à long terme, randomisés et en double aveugle, sur la thérapie par statine.

Les essais étaient éligibles s'ils visaient à recruter au moins 1.000 participants avec une durée de traitement prévue d'au moins 2 ans, et s'ils comportaient une comparaison en double aveugle d'une statine par rapport à un placebo ou d'une thérapie par statine plus intensive par rapport à un schéma moins intensif.

Au total, les chercheurs ont analysé les données individuelles des participants de 19 essais en double aveugle statines versus placebo ( $n=123\ 940$ ) et de quatre essais en double aveugle statines en schéma intensif versus statines schéma moins intensif ( $n=30\ 724$ ).

Soit plus de 38 millions de dossiers, plus de 840 sets de données, plus de

«C'est la grande question des patients: Docteur, à quel moment dois-je prendre mon antihypertenseur?»

45.000 mentions d'événements indésirables, pour plus de 7 années de travail.

Résultat des courses: la méta-analyse montre que le traitement par statine a provoqué un faible excès de douleurs musculaires, généralement légères. La plupart (>90%) de tous les rapports de symptômes musculaires par les participants ayant reçu un traitement par statine n'étaient pas dus à la statine.

Ce faible risque de symptômes musculaires ne s'observe que la première année de traitement et s'estompe totalement par la suite. Mais surtout, il est négligeable en regard des bénéfices cardiovasculaires connus.

**Cristiana Banu:** *«Il faut avant tout que nous-mêmes croyions au traitement, que nous encourageons nos patients à le prendre. Et éventuellement revoir les notices des statines?»*

### Question: vaut-il mieux prendre les statines le matin ou le soir?

**Fabian Demeure:** *«Les statines que nous utilisons largement aujourd'hui ont une demi-vie suffisante pour pouvoir être prises indifféremment le matin ou le soir, selon la préférence du patient. L'atorvastatine et la rosuvastatine ont ainsi des durées d'action supérieures à 24 heures. Il faut donc oublier la légende de la prise vespérale de la statine, qui nous vient de la simvastatine, de moins en moins utilisée notamment pour cette raison, conformément aux recommandations des guidelines.»*

«La plupart de tous les rapports de symptômes musculaires par les participants ayant reçu un traitement par statine n'étaient pas dus à la statine.»

## Classification selon la fraction d'éjection (EF)

Fraction d'éjection réduite - HRrEF: fraction d'éjection < 40%

Fraction d'éjection modérément réduite - HFmrEF: fraction d'éjection de 41 à 49%

Fraction d'éjection préservée - HFpEF: fraction d'éjection > 50%

Fraction d'éjection améliorée - HFimpEF: fraction d'éjection basale < 40% et 10% d'amélioration sous traitement

## Insuffisance cardiaque

Comme l'a rappelé Jean Beissel, l'insuffisance cardiaque représente un coût énorme pour les soins de santé. Aux Etats-Unis, elle est responsable de 80.000 hospitalisations chaque année. Parmi ces insuffisances cardiaques, plus de 50% sont des formes à fraction d'éjection préservée (HFpEF, pour *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*). Mais ce terme de «preserved» est trompeur, car ces insuffisances cardiaques sont à l'origine d'une importante réduction de la qualité de vie, et grevées d'une mortalité à un an de 20 à 29%.

Deux nouvelles classes thérapeutiques ont été introduites au cours de la dernière décennie, avec l'arrivée des ARNI (*angiotensin receptor/neprilysin inhibitor*) en 2014, et la publication en 2015 du premier grand essai montrant qu'un traitement par SGLT2i permettait de réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2.

En 2021, les guidelines ont modifié les recommandations pour les HFmEF et les HFrEF, avec l'introduction des diurétiques pour soulager la congestion, l'ajout d'ACE inhibiteurs / angiotensin-receptor blockers / ARNIs / bêta-bloquants / antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes pour réduire

la mortalité et les hospitalisations (recommandation de Classe IIa), ainsi que l'ajout de SGLT2i (dapagliflozine ou empagliflozine) en recommandation de Classe I. Dans le même temps toutefois, les guidelines précisait que pour les patients HFpEF aucun traitement spécifique n'avait démontré une réduction de la mortalité.

«Pas de chance», dit Jean Beissel, pour ces patients HFpEF, car au même congrès, l'étude EMPEROR-preserved<sup>3</sup> montrait une réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans cette même population.

Et cette année a vu la présentation de l'étude DELIVER<sup>4</sup>, menée chez des patients de plus de 40 ans, de classe II-IV NYHA, avec une fraction d'éjection de 40% ou plus, avec les résultats extrêmement favorables que l'on connaît. Les patients HFpEF ne sont donc plus orphelins, et la dapagliflozine a montré sa capacité non seulement à améliorer la symptomatologie, mais aussi à réduire le risque de décès et de nouvelle hospitalisation.

**Jean Beissel:** *«La conclusion finale est que ces constatations incitent à utiliser les SGLT2i comme traitement de fond de l'insuffisance cardiaque, indépendamment de la fraction d'éjection ou du lieu de mise en route. Il faudra donc probablement adapter les guidelines de cardiologie pour instaurer d'emblée un traitement incluant les classes établies (diurétiques au besoin, bêta-bloquants, IEC/sartans/sacubitril/valsartan, minéralocorticoïdes), plus le traitement par SGLT2i, indépendamment de la fraction d'éjection.» ■*

# Du nouveau en cardiologie interventionnelle?

Telle est la question que s'est posée le Dr Bruno Pereira pour sélectionner quelques communications. Du neuf, il y en a bien évidemment dans une discipline en constante évolution. Mais l'impact sur le pronostic n'est pas toujours au rendez-vous. Survol en quelques études... plutôt sur le versant «médical».



## P2Y12-inhibiteurs ou aspirine en prévention secondaire dans les coronaropathies?

C'est l'étude PANTHER (Valgimili et al.), qui ouvre des perspectives concrètes pour les patients dans le futur. Cette méta-analyse a évalué la possibilité d'administrer en monothérapie un antiagrégant plaquettaire.

A cette fin, les chercheurs ont identifié 7 études, portant sur 35.752 patients issus de 492 sites en Asie, en Europe et en Amérique du Nord.

Les résultats ont montré que, par rapport à l'aspirine, les P2Y12i (clopidogrel, ticagrélor) font mieux que l'aspirine en monothérapie sur le critère composite mortalité cardiovasculaire, infarctus ou AVC. Les P2Y12i seraient-ils l'aspirine de demain?

## Voie d'accès, mortalité et hémorragies

Cette autre méta-analyse, publiée dans *Circulation* (Gargiulo et al.), montre cette fois qu'en termes de mortalité à 100 jours, la voie radiale est supérieure à la voie fémorale. De quoi réjouir l'INCCI, où la voie radiale est très largement prédominante. D'autant que les analyses

montrent que le taux d'interventions par voie radiale est corrélé aux résultats.

## Insuffisants rénaux: invasif versus conservateur

Etude à saluer: l'étude de suivi à 5 ans EXTENDED (Bangalore et al.), du groupe de recherche ISCHEMIA-CKD, qui a le mérite de s'intéresser aux patients insuffisants rénaux, trop souvent parents pauvres. Question posée: faut-il proposer aux insuffisants rénaux une approche invasive, ou est-il préférable de les laisser sous traitement médical.

Avec des résultats quelque peu décevants, car on n'observe pas de différence significative en faveur d'une approche invasive. Avec quelques béboms, comme les faibles taux de revascularisation dans le bras invasif ou les critères d'exclusion potentiellement sources de biais.

## REVIVED-BCIS2: l'étude qui montre comment les études ne devraient pas être faites

Autre étude comparative entre interventionnels et conservateurs: l'étude REVIVED-BCIS2, une étude randomisée dans la cardiomyopathie isché-

mique sévère, publiée fin août par Perera et al dans le *New England of Medicine*. L'étude porte sur des patients insuffisants cardiaques, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35%, et une coronaropathie étendue, mais une viabilité d'au moins 4 segments myocardiques viables revascularisables par PCI. S'appuyant sur la surmortalité observée la première année suivant la chirurgie, les auteurs ont voulu comparer les résultats des angioplasticiens.

Là où le bât blesse, c'est lorsqu'on voit qu'il leur a fallu 7 ans pour inclure 700 patients, dans 40 centres en Grande-Bretagne. Pis: la moitié des centres (21 centres) ont inclus moins de 10 patients, et 50% des patients ont une atteinte de 2 vaisseaux seulement.

Avec tous ces biais, les chercheurs n'arrivent à aucune différence entre les deux approches. Ajoutons à cela que, selon le regard critique de Bruno Pereira, les pratiques des interventionnistes évalués sont loin de concorder avec les standards, notamment en termes d'index de revascularisation. Dans ces conditions, faut-il s'étonner que les conclusions des auteurs ne soient pas favorables à la cardiologie interventionnelle sur une moyenne de 3,4 ans? ■

**BIPRESSIL®**  
bisoprolol fumarate / perindopril arginine

**TRIPLIXAM®**  
perindopril arginine / indapamide / amlodipine

**COVERSYL®**  
perindopril arginine

**COVERAM®**  
perindopril arginine / amlodipine

**COVERSYL PLUS**  
perindopril arginine / indapamide

**LIPERTANCE®**  
atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine



# Hyperlipidémies: si on parlait enfin de traitement hypolipémiant?

La formule du Pr Fabian Demeure peut sembler provocatrice, mais c'est de cela qu'il s'agit: envisager le traitement hypolipémiant dans son ensemble et ne plus le réduire à la seule prescription d'une statine, une approche qui a montré ses limites après les nouveaux objectifs fixés dès les Guidelines 2019 de l'ESC.

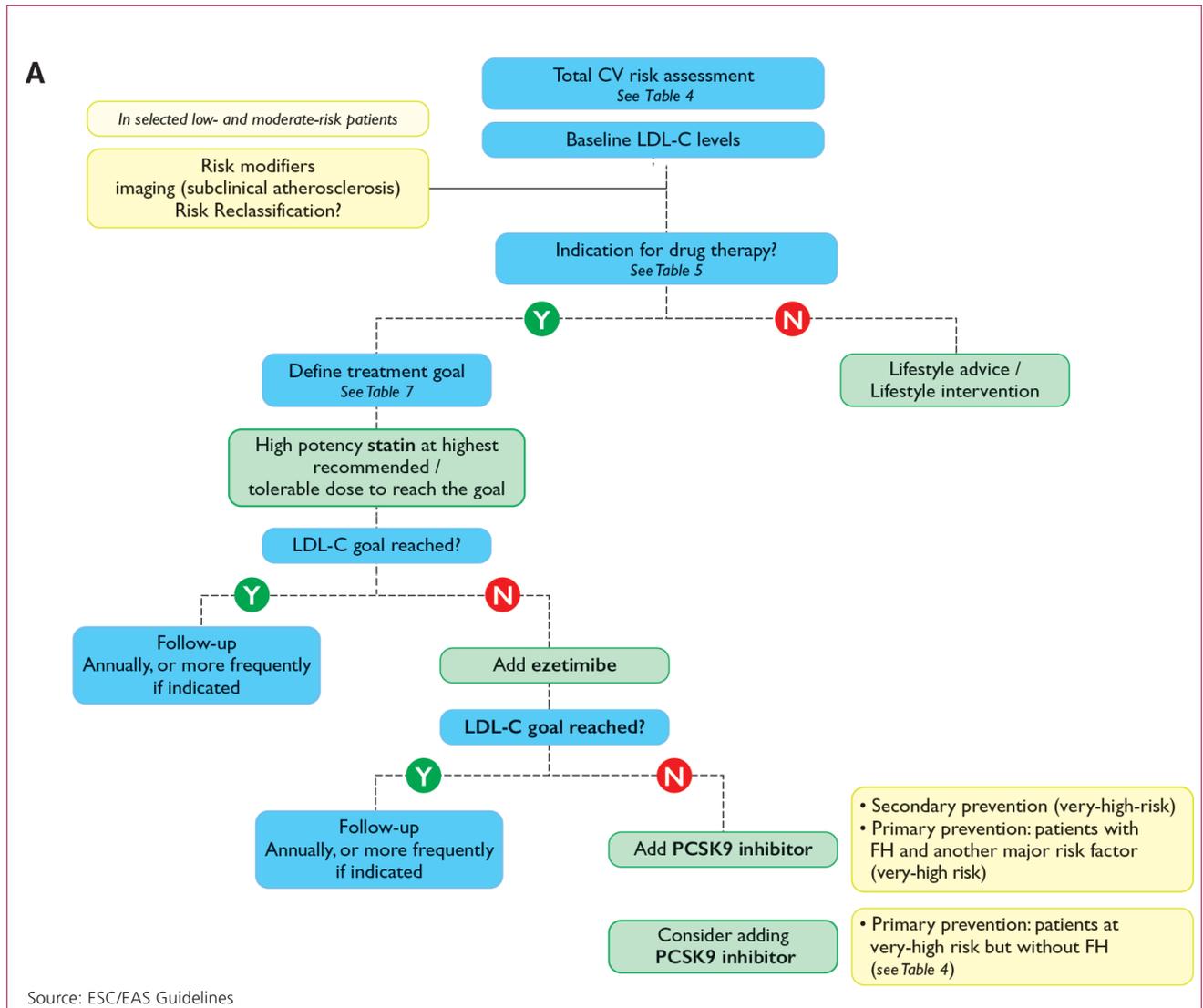
Les évidences sont nettes, rappelle Fabian Demeure:

- toutes les études cliniques, génétiques et épidémiologiques démontrent le lien de causalité entre le LDL-cholestérol et les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques;

- traiter le LDL cholestérol permet de s'attaquer à la cause de l'athérosclérose;
- le bénéfice cardiovasculaire est lié à la baisse du LDL, quel que soit le traitement utilisé

## Et pourtant, on est loin du compte

Malgré ces évidences, l'étude DA VINCI, publiée en 2021, a montré que 41% seulement des patients traités atteignent les objectifs de LDL-cholestérol. C'est pire encore lorsque l'on





s'intéresse aux patients du groupe «prévention secondaire»: 81% des patients n'atteignent pas les objectifs fixés en fonction de leur risque, avec un LDL-cholestérol supérieur à l'objectif 2019 de moins de 55 mg/dl.

Et pour cause: si l'on observe la répartition du traitement, on constate que plus de 40% des patients sont encore sous une monothérapie par statine à intensité modérée. Certes, 37% des patients reçoivent une monothérapie par statine à haute intensité, mais moins de 10% des patients reçoivent un traitement combiné par statine et ézetimibe.

L'étude SANTORINI montre les mêmes lacunes.

Parmi les patients à très haut risque:

- 48,4% des patients sont sous monothérapie par statine;
- 17,8% sont sous traitement combiné statine plus ézetimibe;
- 5% sont sous PCSKi plus traitement hypolipémiant oral à long terme...

**Fabian Demeure:** «On pourrait faire nettement mieux, et peu de patients atteignent les objectifs fixés en 2019.»

## Comment améliorer nos performances?

Les guidelines actuelles (voir page précédente) recommandent une stratégie step-by-step, méthodologie lourde et longue, qui engendre une

grande inertie thérapeutique, alors que d'autres stratégies plus efficaces pourraient être mises en oeuvre, par exemple:

- une stratégie planifiant le traitement en fonction du LDL-cholestérol de base;
- une stratégie de traitement maximal initial («one step»).

Cette dernière approche consiste à implémenter d'emblée une combinaison hypolipémiante en première intention chez les patients à très haut risque, à l'instar de ce que propose Ray (voir ci-dessous).

## Effet cumulatif sur la vie

Un autre débat qui a animé l'ESC est l'intérêt de traiter tôt. Plusieurs études montrent en effet que la réduction du risque de maladies cardiovasculaires augmente proportionnellement à la magnitude de l'exposition à des taux plus faibles de LDL-cholestérol<sup>5</sup>. Il s'agit donc ici de traiter précocement les patients pour mieux les protéger.

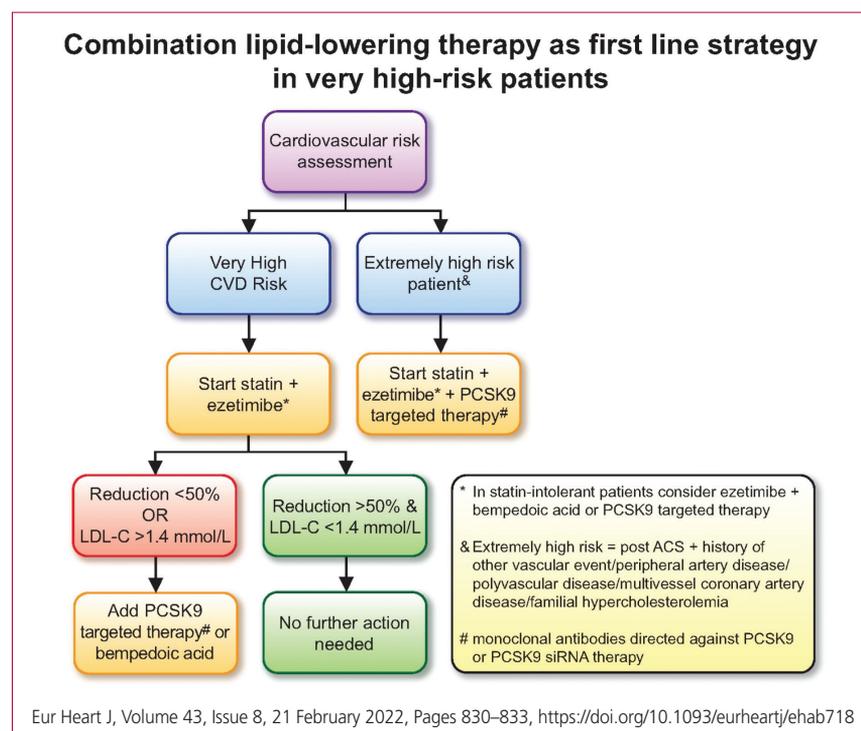
La question à se poser est alors: pour-

quoi laisser s'accumuler le cholestérol et les lésions de la plaque, pour atteindre une valeur seuil à partir de laquelle on traitera le haut risque? N'est-ce pas déjà un peu trop tard?

C'est aussi ce que suggère l'étude FOURIER-OLE, au cours de laquelle on a suivi pendant 5 ans les patients de deux groupes: ceux qui ont été traités par évolocumab avant et après le début de l'étude, et ceux qui ont été traités par évolocumab uniquement après le début de l'étude.

Au cours de la période de suivi de FOURIER-OLE<sup>6</sup>, l'étude a montré chez les patients initialement randomisés dans l'essai parent pour recevoir l'évolocumab, versus placebo:

- un risque inférieur de 15% de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronarienne (p=0,008);
- un risque inférieur de 20% de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (p=0,003); et



- un risque inférieur de 23% de décès cardiovasculaire (p=0,04).

## Tenir compte de l'effet attendu des traitements

Dans une approche *one-step*, il s'agit de tenir compte de l'effet attendu des traitements.

Comme le montre l'illustration ci-contre, si l'on sait que l'on doit réduire le LDL-C de 65%, on sait qu'on n'y arrivera pas avec une dose faible d'une statine, même puissante. En revanche, on y arrivera par un traitement combiné.

Enfin, d'autres molécules plus récentes complètent l'arsenal, comme:

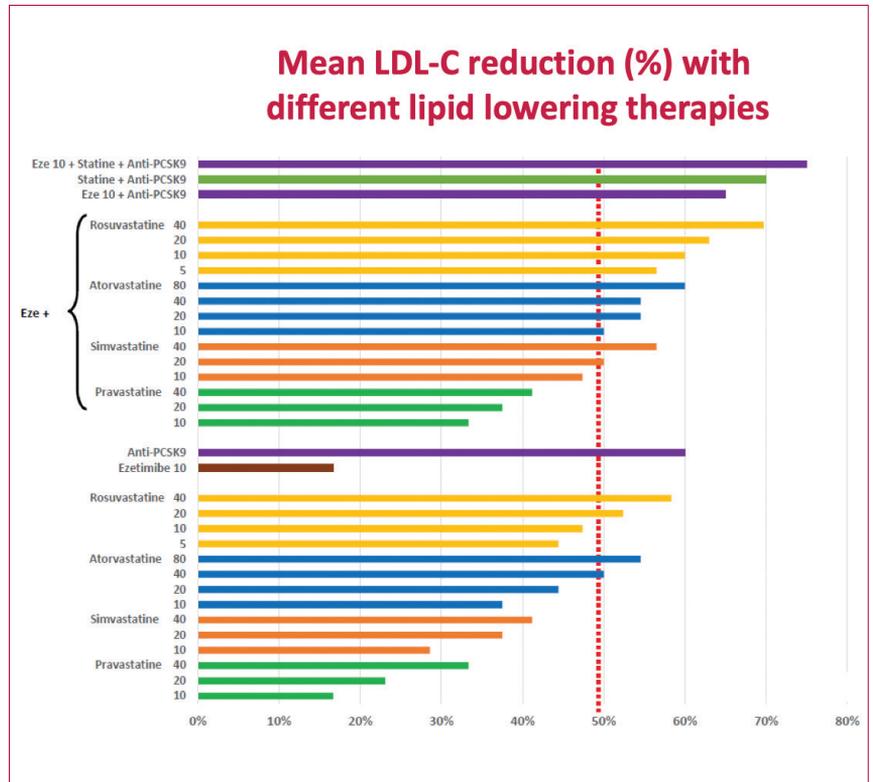
- l'acide bempédoïque, permettant d'obtenir une réduction de LDL de 17,4 à 28,5% versus placebo,
- les anticorps monoclonaux spécifiques du PCSK9, qui empêchent l'interaction du PCSK9 avec LDL-récepteur, ou encore
- l'iclisiran, un siRNA réduisant la production hépatique de PCSK9.

On place donc de grands espoirs sur les données attendues de morbi-mortalité avec ces nouvelles générations de traitements hypolipémiants. Pour Fabian Demeure, sachant que l'objectif reste de diminuer les LDL, il n'y a aucune raison de penser *a priori* qu'ils n'auront pas d'effet sur la morbi-mortalité. ■

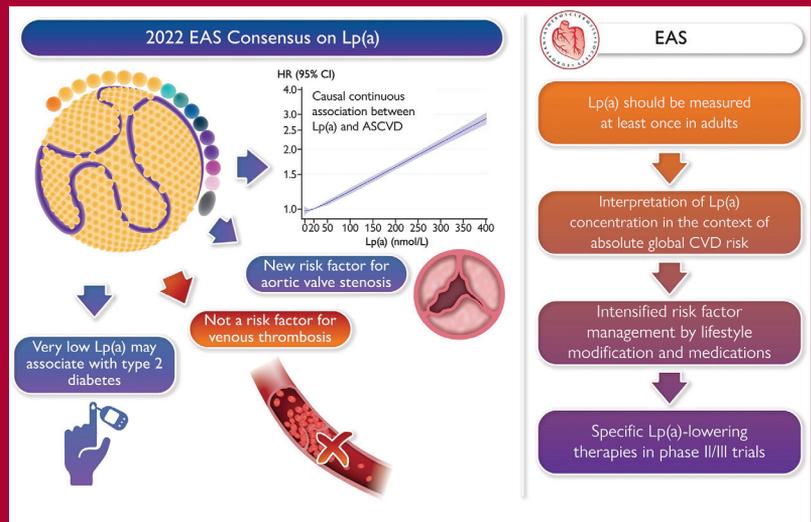
Dr Eric Mertens  
pour Semper Luxembourg

Références:

1. Fuster V. ESC 2022. SECURE trial, Hot Line Session
2. Castellano JM, et al. NEJM 2022, DOI: 10.1056/NEJMoa2208275
3. McDonald T, et al. ESC 2022. Hot session
4. N Engl J Med 2021; 385:1451-1461
5. Jund P. ESC 2022.hotline session
6. Ference et al. Eur Heart J 2017 Aug 21;38(32):2459-2472.
7. Circulation. 2022;146:1109-1119
8. European Heart Journal, Volume 43, Issue 39, 14 October 2022, Pages 3925-3946



## Last but not least: la lipoprotéine (a)



La lipoprotéine(a) vient de faire l'objet d'une déclaration de consensus de la *European Atherosclerosis Society*<sup>7</sup>. Son taux est déterminé génétiquement, de sorte qu'un seul dosage suffit. Le taux peut aller de 0 à plus de 200 mg/dl selon les sujets, et on considère que le risque est majoré au-dessus de 50 mg/dl, de façon linéaire, avec un risque cardiovasculaire doublé au-delà de 100 mg/dl. Une candidate potentielle à l'intégration à un futur calculateur de risque, donc.

Pour vos patients souffrant d'une hypertension légère à modérée

# ZANIDIP®

lercanidipine

- ▶ **Même efficacité** que l'amlodipine avec **moins d'effets secondaires** liés à l'oedème<sup>1-2</sup>
- ▶ **Recommandé** comme **thérapie 'add-on'** pour les patients à risque<sup>3</sup>



Prix Public Luxembourg  
(TVA comprise)

ZANIDIP 10 mg BL 28 - 56 - 98	9,86 € - 14,66 € - 17,22 €
ZANIDIP 20 mg BL 28 - 56 - 98	14,14 € - 19,91 € - 24,14 €

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** Zanidip 10 mg / Zanidip 20 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg / 20 mg de chlorhydrate de lercanidipine (correspond à 9,4 mg / 18,8 mg de lercanidipine). **Excipients à effet notable** : Un comprimé pelliculé de 10 mg / 20 mg contient 30 mg / 60 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Zanidip 10 mg : Comprimés jaunes, ronds, biconvexes de 6,5mm, sécables sur une face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales. Zanidip 20 mg : Comprimés roses, ronds, biconvexes de 8,5mm, sécables sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Zanidip est recommandé chez les adultes pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** La posologie orale recommandée est d'une fois 10 mg par jour, au moins 15 minutes avant le repas. Selon la réponse individuelle du patient, la posologie peut être augmentée à 20 mg. La posologie doit être adaptée progressivement car jusqu'à 2 semaines peuvent être nécessaires avant que l'effet antihypertenseur maximal soit atteint. Zanidip peut être ajouté à la médication de certains patients qui ne réagissent pas suffisamment à un antihypertenseur simple tel qu'un bêtabloquant (aténolol), un diurétique (hydrochlorothiazide) ou un inhibiteur de l'ACE (captopril ou enalapril). En raison de la courbe dose-réponse abrupte, avec un plateau pour les posologies entre 20 et 30 mg, il est peu probable que l'efficacité augmente encore à une posologie supérieure, tandis que les effets indésirables pourraient augmenter. **Les patients âgés** : bien que les données pharmacocinétiques et les expériences cliniques révèlent qu'aucune adaptation de la posologie quotidienne ne soit pas nécessaire, une attention particulière est souhaitable au début du traitement chez les personnes âgées. **Population pédiatrique** : l'innocuité et l'efficacité de Zanidip chez des enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Pas de données disponibles. **Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique** : au début du traitement de patients atteints de troubles légers à modérés de la fonction hépatique ou rénale, il est nécessaire d'être particulièrement attentif. Bien que le schéma posologique normalement recommandé puisse être supporté par ces sous-groupes, il convient d'être prudent lors d'une augmentation de la dose à 20 mg par jour. L'effet antihypertenseur peut être accru chez les patients atteints de troubles hépatiques et, par conséquent, l'adaptation de la dose doit être envisagée. Zanidip est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles hépatiques graves et chez les patients atteints de troubles rénaux graves (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés. **Mode d'administration** Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament : le traitement doit être administré de préférence le matin au moins 15 minutes avant le petit-déjeuner ; ce produit ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. Décompensation cardiaque non traitée. Angor instable ou infarctus du myocarde récent (moins d'un mois). Troubles hépatiques graves. Insuffisance rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés. Utilisation simultanée avec : inhibiteurs puissants du CYP3A4, ciclosporine, pamplemousse ou jus de pamplemousse. **EFFETS INDESIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** L'innocuité de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg une fois par jour a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques en double aveugle et contrôlés par placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant le placebo) et dans des essais cliniques à long terme contrôlés par un agent actif et non contrôlés sur un total de 3676 patients hypertendus recevant de la lercanidipine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et après commercialisation sont les suivants : œdème périphérique, maux de tête, bouffées congestives, tachycardie et palpitations cardiaques. **Liste récapitulative 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**. Rare : Hypersensibilité. **Affections du système nerveux**. Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : Étourdissements ; Rare : Somnolence, Syncope. **Affections cardiaques**. Fréquent : Tachycardie, Palpitations ; Rare : Angine de Poitrine. **Affections vasculaires**. Fréquent : Bouffées congestives ; Peu fréquent : Hypotension. **Affections gastro-intestinales**. Peu fréquent : Dyspepsie, Nausée, Douleur abdominale ; Rare : Vomissement, Diarrhée ; Fréquence indéterminée : Hypertrophie des gencives<sup>1</sup>, Effluent péritonéal trouble<sup>1</sup>. **Affections hépatobiliaires**. Fréquence indéterminée : Augmentation de la concentration sérique des transaminases hépatiques<sup>1</sup>. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**. Peu fréquent : Eruption cutanée, Prurit ; Rare : Urticaire ; Fréquence indéterminée : Angio-œdème<sup>1</sup>. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**. Peu fréquent : Myalgie. **Affections du rein et des voies urinaires**. Peu fréquent : Polyurie ; Rare : Pollakiurie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**. Fréquent : Œdème périphérique ; Peu fréquent : Anémie, Fatigue ; Fréquence indéterminée : Douleurs dans la poitrine. **Effets indésirables provenant de notifications spontanées après la commercialisation mondiale**. **Description des effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'incidence de l'œdème périphérique était de 0,9% avec 10 à 20 mg de lercanidipine et de 0,83% avec le placebo. Cette fréquence a atteint 2% dans l'ensemble de la population étudiée, essais cliniques à long terme compris. La lercanidipine ne semble avoir aucun effet nocif sur la glycémie et le taux de lipides sériques. Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, la fréquence, la durée ou la gravité des crises augmente chez les patients atteints d'angor existant. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **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](http://www.notifieruneffetindesirable.be) e-mail : [adr@afmps.be](mailto: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](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/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 **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 10 mg comprimé pelliculé : BE185832. 20 mg comprimé pelliculé : BE259165. **CONDITIONS DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 06/2021. **Références** : 1. Lund-Johansen P et al., Journal of Hypertension 2003; 21: 1003-1010 - 2. Leonetti G. et al., Cohort Study, American Journal of Hypertension; 2002; 15:932-940 - 3. Directives ESH Williams, Mancia et al., J Hypertens 2018;36:1953-2041 and Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

# Le traitement combiné rélugolix: le premier antagoniste oral de la GnRH en Europe pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques

**Le profil clinique de Ryeqo® (traitement combiné rélugolix) fut présenté en mai 2022, au cours du congrès annuel de la Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD), à l'occasion d'un symposium scientifique parrainé par Gedeon Richter. Ryeqo® contient l'antagoniste de la GnRH rélugolix (40 mg) associé à une thérapie de substitution composée d'estradiol (1 mg) et d'acétate de noréthistérone (NETA; 0,5 mg). Il est le premier médicament de sa classe approuvé dans l'UE pour le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer<sup>1</sup>.**

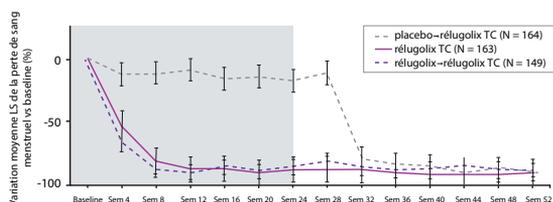
Le Prof Dr Ayman Al-Hendy, du *Department of Obstetric and Gynecology* de l'université de Chicago, expliqua d'abord la problématique des fibromes utérins. Il s'agit de la tumeur bénigne la plus fréquente cliniquement diagnostiquée chez 50 % des femmes vers l'âge de 45 ans<sup>2</sup>. Les fibromes utérins sont la cause principale des dysfonctions gynécologiques comme les saignements menstruels importants, l'anémie, les douleurs pelviennes, l'infertilité et les fausses couches. L'hystérectomie pour fibromes utérins est fréquente, avec les USA et l'Allemagne en tête : respectivement 5,4/1.000 et 3/1.000 femmes en âge de procréer subissent une hystérectomie pour fibromes utérins<sup>3</sup>. La plupart des femmes désirent toutefois conserver leur utérus; en outre, une hystérectomie peut entraîner diverses complications à court et/ou long terme. C'est pourquoi il est important de découvrir des alternatives médicales permettant de diminuer ou d'éliminer à long terme les symptômes des fibromes utérins tout en conservant l'utérus.

D'après le Prof Dr Al-Hendy, nous disposons maintenant de ces alternatives médicales avec l'arrivée des antagonistes oraux de la GnRH. Ryeqo® (traitement combiné rélugolix [rélugolix TC]) est le premier antagoniste de la GnRH enregistré dans l'UE pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques chez la femme adulte en âge de procréer. Le mécanisme d'action des antagonistes de la GnRH diffère de celui des agonistes de la GnRH injectables qui sont déjà disponibles. Les

antagonistes de la GnRH n'entraînent pas de stimulation initiale avec libération de gonadotrophines (avec une recrudescence des symptômes comme conséquence). En outre, ils provoquent une suppression immédiate, réversible, de la sécrétion des gonadotrophines, ce qui résulte en une réduction rapide de l'estradiol et de la progestérone. Étant donné qu'un état ménopausique se produit lors de l'utilisation de l'antagoniste de la GnRH seul, entraînant des symptômes vasomoteurs et une perte osseuse, une faible dose (1 mg) d'estradiol est associée au rélugolix. Pour prévenir l'hyperplasie endométriale, 0,5 mg du progestatif NETA est également ajouté. Rélugolix TC a été développé pour une utilisation à long terme sous forme d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. La présence de 1 mg d'estradiol dans la thérapie de substitution permet d'atteindre des taux sériques d'œstrogène inclus dans ce qui est appelé la fenêtre thérapeutique optimale (taux sérique 30-50 pg/ml), dans laquelle les symptômes des fibromes utérins s'améliorent et la densité osseuse est maintenue<sup>3,4</sup>.

Le Prof Dr Al-Hendy a ensuite présenté l'étude clinique de phase 3 (LIBERTY). Celle-ci comprend 1) deux études en parallèle (LIBERTY 1 et 2) avec un suivi de 24 semaines portant sur 3 groupes de patientes, soit rélugolix TC, rélugolix monothérapie suivi de rélugolix TC, et placebo, 2) une étude d'extension à long terme dans laquelle toutes les participantes ont reçu le rélugolix TC pendant 28 semaines supplémentaires et 3) une étude de sevrage dans laquelle les participantes ont à nouveau reçu soit rélugolix TC, soit un placebo pendant 52 semaines<sup>5</sup>. Le critère d'évaluation primaire des études LIBERTY 1 et 2 et de l'étude d'extension à long terme était le nombre de participantes présentant des pertes sanguines menstruelles < 80 ml et une réduction d'au moins 50 % du volume des pertes sanguines menstruelles. Ce critère primaire fut atteint après 24 semaines de traitement par rélugolix TC chez respectivement 73,4 % et 71,2 % des femmes dans LIBERTY 1 et 2, ainsi qu'après 52 semaines, à la fin de la période d'extension, chez 87,7 % des femmes<sup>5,6</sup>. Une réduction de ± 50 % du volume des saignements menstruels fut déjà observée après 4 semaines du traitement par rélugolix TC et cette réduction a atteint 90 % après 52 semaines (**figure 1**)<sup>6</sup>. De plus, rélugolix TC a entraîné la survenue d'aménorrhée chez environ 50 % des femmes (atteignant 70 % environ après 52 semaines)

**Figure 1:** Étude d'extension à long terme LIBERTY – réduction de la perte de sang menstruel après 52 semaines de traitement<sup>6</sup>.



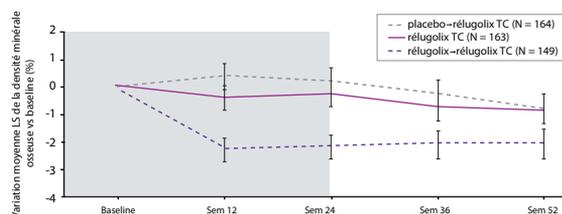
Réduction de 89,9% du volume des pertes de sang menstruel dans le groupe rélugolix TC à la semaine 52

Les barres d'erreur montrent l'intervalle de confiance à 95 %. LS : least square (moindres carrés); N : nombre de patientes; rélugolix TC : traitement combiné rélugolix.

Remarque : les patientes des groupes de traitement placebo ont reçu le rélugolix TC à partir de la 24<sup>e</sup> semaine ainsi que pendant l'étude d'extension.

Al-Hendy et al., Fertil Steril 2020, ASRM 2020; Ryego® EPAR rapport d'évaluation public 2021, EMA.

**Figure 2:** Étude d'extension à long terme LIBERTY - densité minérale osseuse (colonne vertébrale lombaire) après 52 semaines de traitement<sup>6</sup>.



Maintien de la densité minérale osseuse dans la colonne vertébrale lombaire pour le groupe rélugolix TC à la semaine 52

LS: least square (moindres carrés); N: nombre de patientes; rélugolix TC: traitement combiné rélugolix.

Al-Hendy et al., Fertil Steril 2020 ASRM 2020; Ryego® EPAR public assessment report 2021, EMA.

ainsi qu'une diminution significative de la douleur et du volume de l'utérus et une amélioration de la qualité de vie<sup>2,5</sup>. La fréquence des effets indésirables dans le groupe rélugolix TC était faible : des bouffées de chaleur et des maux de tête ont été le plus souvent signalés, mais pas plus souvent que dans le groupe placebo<sup>5</sup>. Grâce au programme de phase 3 complet, nous avons entretemps la confirmation de l'efficacité et de la sécurité du rélugolix TC sur une période de 2 ans (104 semaines)<sup>2</sup>. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté pendant toute la période de l'étude.

L'étude de phase 3 avait accordé une attention spécifique à l'innocuité en matière de densité osseuse, point qui a été présenté pendant le symposium par le Prof Dr Peyman Hadji du *Frankfurt Center of Bone Health* et de la *Philipps-Universität Marburg*. Le Prof Dr Hadji a souligné le fait que l'ostéoporose ainsi que les fractures liées à l'ostéoporose sont très rares chez les femmes préménopausées. Quelques maladies seulement sont associées à un risque d'ostéoporose préménopausique : 1) le diabète mellitus de type 1, 2) des affections exigeant un traitement à long terme avec des doses élevées de glucocorticoïdes (comme l'arthrite rhumatoïde, le lupus, l'asthme, la sclérose en plaques, etc.), 3) la contraception à long terme avec DMPA et 4) des affections comme une insuffisance ovarienne prématurée ou l'anorexie nerveuse qui entraînent une aménorrhée secondaire.

Aucune différence significative en matière de densité minérale osseuse (DMO) n'a été constatée entre le groupe placebo et le groupe rélugolix TC après 24 semaines dans l'étude de phase 3 (LIBERTY) (figure 2)<sup>5</sup>. Comme attendu, une baisse de la DMO a bien été observée au début dans le groupe ayant reçu la monothérapie de rélugolix pendant les 12 premières semaines avant de passer à rélugolix TC, qui s'est ensuite stabilisée après l'ajout de la thérapie de substitution. Également après 52 semaines, aucune différence n'a été observée entre le groupe rélugolix TC et le groupe placebo<sup>1</sup>. De même,

aucun effet significatif du rélugolix TC sur la DMO n'a été observé par rapport à la baseline sur la période totale de 104 semaines<sup>1</sup>. Le Prof Dr Hadji indiqua qu'une baisse de la DMO avait toutefois été observée chez un très petit pourcentage de femmes dans l'étude, mais il suppose qu'il s'agit des femmes appartenant à l'un des groupes à risque précités. Le Prof Dr Hadji considère personnellement qu'il n'est pas nécessaire de mesurer la DMO chez toutes les patientes avant ou pendant le traitement par rélugolix TC. Il faut toutefois être bien conscient des facteurs de risque d'ostéoporose préménopausique: chez les femmes présentant ces facteurs de risque, une scintigraphie DXA pourrait être recommandée après un an de traitement par rélugolix TC.

Enfin, le Prof Dr Al-Hendy a fait part de son point de vue selon lequel le rélugolix TC peut être utilisé dans différents groupes de patientes. Chez les femmes préménopausées, il peut permettre de faire le pont jusqu'à la ménopause et chez les femmes plus jeunes n'ayant pas encore de désir d'enfant immédiat, il peut être un pont vers la grossesse. Mais même chez les femmes dont le désir d'enfant est réalisé et qui sont en plein âge de procréer, il estime qu'il est possible de traiter pendant 24 mois, puis de réévaluer les symptômes. Sur base de sa haute efficacité et du profil d'innocuité favorable, ainsi que constaté au cours de l'étude de phase 3 étendue, le Prof Dr Al-Hendy estime que l'on peut affirmer que le rélugolix TC a le potentiel d'être utilisé comme thérapie à long terme pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques et de devenir une alternative médicale à part entière à l'hystérectomie.

GnRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires; DMPA : dépôt de médroxyprogestérone acétate.

#### Références

1. RCP Ryego<sup>®</sup>
2. Données présentées au cours du symposium Gedeon Richter lors du congrès de la SEUD, mai 2022
3. Hadji P et al. Osteoporosis Int 2019; 30(12) : 2391-400
4. Duijkers I et al. Exposé oral ASRM 2020 : 0-196
5. Al-Hendy A et al. N Engl J Med 2021 ;384(7) : 630-42
6. Al-Hendy A et al. Fertil Steril 2020;114(3Suppl1):e1 (ASRM 2020, Abstract O-1)



## Le son du COVID-19

### Des chercheurs au Luxembourg ont découvert comment utiliser des biomarqueurs vocaux pour surveiller le COVID-19

*L'étude Predi-COVID menée par le Dr Guy Fagherazzi du Luxembourg Institute of Health a démontré pour la première fois qu'un enregistrement vocal de personnes atteintes du COVID-19 peut être utilisé pour surveiller la progression des symptômes de la maladie. Cette nouvelle technologie, qui s'appuie sur un biomarqueur vocal, a le potentiel de permettre aux professionnels de santé d'apporter une aide immédiate aux patients à risque, ainsi que de soulager le système de santé en favorisant le suivi de patients à distance.*

Le COVID-19 est une maladie très hétérogène. Alors que certaines personnes sont asymptomatiques ou présentent peu de symptômes, d'autres se retrouvent hospitalisées sur de longues durées et peuvent même succomber à la maladie. Pour certains patients, le rétablissement est très rapide tandis que d'autres sont affectés de manière chronique par ce qu'on appelle le COVID "long".

Les symptômes eux-mêmes sont susceptibles de changer d'une personne à l'autre: fièvre, toux, courbatures, perte de goût, nausée... ces symptômes peuvent apparaître seuls ou de

manière combinée. C'est pourquoi il est important de pouvoir fournir une réponse médicale personnalisée à la situation de chacun.

La possibilité de surveiller à distance les personnes non-hospitalisées pour COVID-19 et d'identifier les symptômes rapidement permettrait de donner la priorité aux cas les plus graves. Ainsi, les personnes affectées par la maladie pourront suivre des traitements plus précis. Une étude récente menée par le Dr Guy Fagherazzi, directeur du *Department of Precision Health* et responsable du groupe de recherche *Deep Digital Phenotyping*

*Research Unit* au Luxembourg Institute of Health, décrit une nouvelle méthode qui rendrait tout cela possible grâce à l'usage de biomarqueurs vocaux.

Les chercheurs ont obtenu des données vocales à travers l'étude Predi-COVID, qui inclut des personnes ayant été testées positives au COVID-19. Les participants se sont enregistrés de manière régulière avec leur smartphone en lisant un texte prédéfini, puis ont répondu à un questionnaire sur leurs symptômes et leur état de santé général. Les 272 participants ont ensuite été divisés en 2 groupes: symptomatiques et asymptomatiques.

«Pour certains patients, le rétablissement est très rapide tandis que d'autres sont affectés de manière chronique par ce qu'on appelle le COVID long».

Les caractéristiques audio de chaque groupe ont ensuite été comparées avant d'être traitées par un modèle d'intelligence artificielle afin de prédire le statut symptomatique des patients.

Le Dr Fagherazzi explique que c'est de cette manière que les chercheurs furent capables d'«identifier un biomarqueur vocal qui peut être utilisé pour suivre de manière précise l'avancée de la maladie chez les personnes asymptomatiques et symptomatiques».

Cette étude est la première à utiliser des enregistrements vocaux de parole, et non de toux ou de respiration, enregistrés par des appareils différents dans un environnement naturel dans le but d'identifier les symptômes liés au COVID-19.

Dans un futur proche, les professionnels de la santé pourront se servir de cette nouvelle technologie afin de dépister leurs patients et surveiller la progression de leurs symptômes via un contrôle à distance, en se servant d'outils peu coûteux et non-intrusifs tels qu'un smartphone.

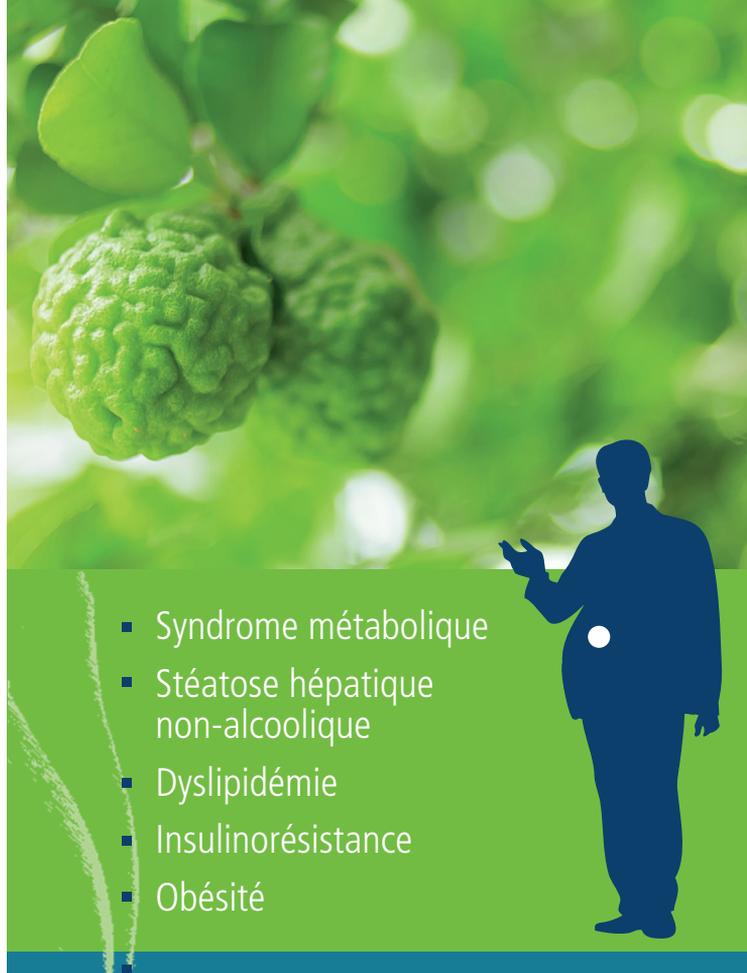
Cela pourrait également se révéler être une solution pratique à la surveillance des symptômes des personnes atteintes du COVID "long" afin d'anticiper leur évolution. «Un tel biomarqueur vocal pourrait bien être intégré

*dans de futures solutions de télésurveillance, à nos appareils numériques ou dans la pratique clinique. Ce biomarqueur vocal propose un moyen facile et non-intrusif de collecte de données qui peut se faire à la maison. Cela pourrait profondément modifier la manière à travers laquelle les patients sont surveillés et traités, et fournir une réponse tant attendue au problème de surcharge des systèmes de santé», conclut le Dr Fagherazzi.*

Cette étude a été publiée le 20 Octobre dans *PLOS Digital Health*. L'article complet est intitulé "A Voice-based Biomarker For Monitoring Symptom Resolution In Adults With COVID-19: Findings From The Prospective Predi-COVID Cohort Study" («Un biomarqueur vocal pour la surveillance des symptômes du COVID-19 chez les adultes: résultats de l'étude de cohorte PRE-DI-COVID») [10.1371/journal.pdig.0000112]



Contact: Dr Guy Fagherazzi, PhD, ADR  
Directeur du Department of Precision Health  
Responsable de l'unité de recherche Deep Digital Phenotyping  
Luxembourg Institute of Health



- Syndrome métabolique
- Stéatose hépatique non-alcoolique
- Dyslipidémie
- Insulinorésistance
- Obésité

## CITREX

Complément alimentaire à base d'extrait de *Citrus limon L. Osbeck* (Bergamote), d'extrait de *Citrus sinensis var Osbeck* (Orange sanguine), de vitamines B6 et B12 et de chrome.

Parce que souvent les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas...

...la nature nous offre CITREX



=> 2 comprimés par jour avec le petit déjeuner et le dîner

=> Le chrome contribue au maintien d'une glycémie normale. Les vitamines B6 et B12 contribuent à un métabolisme énergétique normal.



Disponible en pharmacie.

Vous souhaitez des informations sur Citrex?  
Vous souhaitez recevoir des échantillons?  
Envoyez un simple mail à [info@awt.lu](mailto:info@awt.lu)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. **Excipient à effet notable** : Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code "415" gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Ryeqo est indiqué dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie** : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en

Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormonodépendants connus ou suspects (des

Présentation	Prix Public
RYEQO® 40MG / 1M / 0,5MG COMP PELL 84	€ 245,82

organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur (8,3 %) et les saignements utérins (4,7 %). **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques** : Fréquent : Irritabilité. **Affections vasculaires** : Fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Alopecie, hyperhidrose, sueurs nocturnes. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies et métrorragies), kyste mammaire, diminution de la libido. Peu fréquent : Expulsion des fibromes utérins. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : 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



# Ryeqo®

rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone

Un parfait équilibre



**Le 1<sup>er</sup> antagoniste de la GnRH avec une thérapie de substitution<sup>†</sup> en Europe pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques.<sup>1</sup>**

- Efficacité et sécurité combinées<sup>2-4</sup>
- Réduction significative des saignements menstruels & de la douleur pelvienne<sup>2,5</sup>
- Amélioration significative de la qualité de vie et maintien de la densité osseuse<sup>1,6</sup>
- Inhibition de l'ovulation<sup>1</sup>
- 1 comprimé par jour, par voie orale<sup>1</sup>

## L'ÉQUILIBRE DONT ELLE A BESOIN... POUR LA VIE DONT ELLE A ENVIE.

insuffisance rénale. Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique. **Population pédiatrique** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. **Mode d'administration**

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** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 06/2022.

<sup>†</sup> Add-back therapy, <sup>1</sup> Symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone.

Références: 1. RCP Ryeqo® - latest approved version. 2. Al-Hendy A et al. N Eng J Med 2021; 384:630-642. 3. Al-Hendy A et al. ASRM, October 2020 O-1. 4. Al-Hendy A et al. ASRM, October 2019 O-1. 5. Al-Hendy A et al. Fertil Steril 2019;112(3):e434. Oral abstract O-265 presented at ASRM, 2019. 6. Al-Hendy A et al. ASRM, October 2020 O-205.

KEDP/DAEUHE/LUX, date of creation 07/2022, E.R. : Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden



**GEDEON RICHTER**

10 years in Benelux



## Retour d'expérience et nouvelles questions suscitées par l'usage du cannabis médical

*Le cannabis a longtemps été considéré comme une substance récréative dans le monde occidental. La récente autorisation de mise sur le marché de certains médicaments d'origine industrielle et la mise sur le marché d'inflorescences à usage médical permettent désormais aux médecins de prescrire des médicaments à base de cannabis dans les pays qui l'autorisent.*

Selon la Loi du 3 juillet 1972 portant approbation de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, le cannabis (*Cannabis sativa*) est légiféré comme un stupéfiant, au même titre que la morphine, l'opium, la cocaïne ou l'héroïne.

Cependant, lors des dernières années une évolution d'idée par rapport au cannabis se remarque quant à son usage médical aussi bien que récréatif. En effet, les patients ainsi que les professionnels de santé s'intéressent aux effets médicaux du cannabis et en réponse l'intérêt scientifique augmente. Le cannabis est de moins en moins considéré comme une drogue illicite, mais comme une plante conte-

nant des composants ayant des effets thérapeutiques positifs sur de nombreux symptômes. À travers le monde, de plus en plus de pays introduisent un usage médical du cannabis, et certains même un usage récréatif.

Au milieu des années 1990, certains états des États-Unis légalisent le cannabis médical suivis en 1999 par le Canada, l'Israël en 2001, les Pays-Bas en 2003 et plus tard d'autres pays comme la Suisse en 2011, l'Australie en 2016, l'Allemagne en 2017, et plus récemment la France et l'Irlande en 2021.

Au Luxembourg, suite à un changement législatif survenu en 2012, des

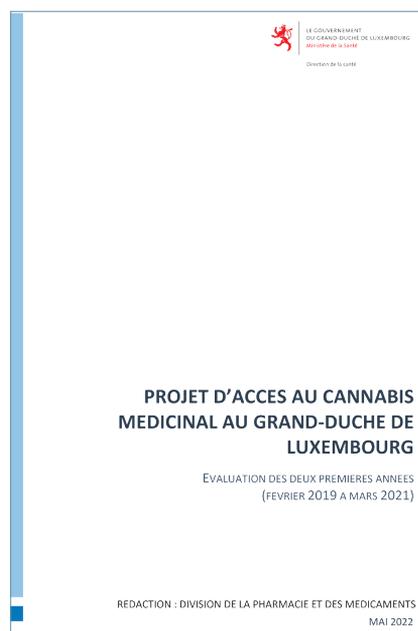
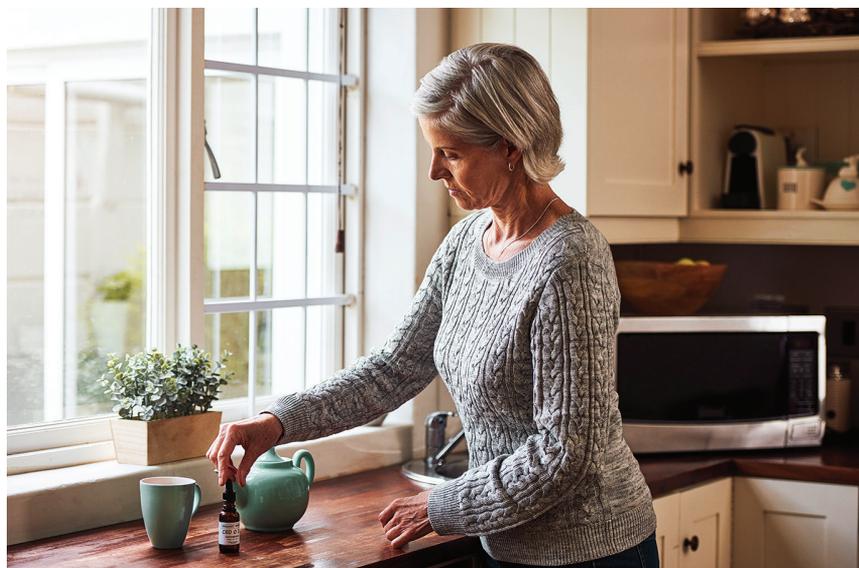
médicaments à base de cannabinoïdes dûment autorisés peuvent déjà être prescrits. Le médicament Sativex®, indiqué pour réduire les symptômes de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques, est autorisé au Luxembourg en 2015, et peut être prescrit sous conditions depuis lors.

### Programme d'accès au cannabis médical au Grand-Duché de Luxembourg

En ce qui concerne le cannabis médical, la prescription est autorisée légalement depuis le 20 juillet 2018 dans le cadre d'une phase pilote

initialement prévue pour deux ans et qui a fait l'objet d'un rapport d'évaluation (données recueillies entre février 2019 et mars 2021).

Le but de cette évaluation était notamment de réfléchir à des améliorations dans le circuit médicamenteux du cannabis médicinal au Luxembourg et de définir les prochaines étapes de la pérennisation d'un accès à cette thérapie.



Le rapport complet de cette évaluation, réalisé par la Division de la Pharmacie et des Médicaments en collaboration avec le LIH est accessible sur le site Internet de la Direction de la Santé (<https://sante.public.lu/fr/publications/p/projet-dacces-au-cannabis-medicinal-au-luxembourg.html>).

## Conditions d'accès au cannabis médicinal au Luxembourg

Avec l'entrée en vigueur de la Loi du 20 juillet 2018, l'usage du cannabis à des fins médicinales est autorisé dans un cadre très restrictif lié à des conditions de santé et de résidence.

Par «cannabis médicinal», la législation luxembourgeoise retient les som-

mités fleuries séchées de la plante à taux définis de THC et de CBD, ainsi que l'ensemble des composantes et composés issus de la plante de cannabis, tel qu'extraits, teintures et huiles de qualité standardisées et certifiées, obtenus à partir d'une plante du genre cannabis de qualité standardisée et certifiée, autre que le chanvre industriel, approuvés par la Direction de la Santé pour leurs usages à des fins médicales.

Le cannabis médicinal est prescrit uniquement par un médecin ayant l'autorisation d'exercer au Luxembourg et ayant suivi au préalable une formation spéciale certifiée par la Direction de la Santé.

La délivrance du cannabis médicinal s'effectue actuellement uniquement auprès des pharmacies hospitalières, où il est délivré gratuitement au patient sur présentation d'une ordonnance spéciale, dont le modèle est fixé par voie de règlement grand-ducal.

Les médecins prescripteurs doivent veiller à établir cette ordonnance de manière claire et complète, de façon à respecter les indications telles que définies dans la législation, en réservant la prescription du cannabis médicinal uniquement aux patients souffrant de:

- pathologies chroniques graves qualifiées d'affections de longue durée\* (ALD) visées à l'article 19bis, alinéa 1<sup>er</sup>, du Code de la sécurité sociale, en phase avancée ou terminale, entraînant des douleurs chroniques sévères et invalidantes n'ayant pas répondu aux traitements médicamenteux ou non disponibles;
- maladies cancéreuses, autres que celles visées au premier tiret, traitées par une chimiothérapie induisant des nausées ou des vomissements;
- sclérose en plaque accompagnée de la spasticité musculaire symptomatique.

*\* Dans le cadre d'une pathologie chronique grave qualifiée d'affection de longue durée (ALD), la législation précise que le cannabis médicinal*

- ne constitue pas un traitement de première intention,
- ne peut être prescrit que si le patient souffre d'une des ALD suivantes (cf. tableau ci-contre).

Le médecin prescripteur doit dès lors bien préciser sur l'ordonnance le type d'ALD dont souffre son patient (soit en toutes lettres, soit en mentionnant

## Les pathologies chroniques graves qualifiées d'affections de longue durée (ALD)<sup>1</sup>

- |  |   |
|--|---|
| 1. Accident vasculaire cérébral invalidant   | 17. Maladies métaboliques héréditaires  |
| 2. Insuffisance médullaire et autres cytopénies chroniques                                   | 18. Mucoviscidose   |
| 3. Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques                                 | 19. Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique  |
| 4. Bilharziose compliquée  | 20. Paraplégie  |
| 5. Insuffisance cardiaque, trouble du rythme, cardiopathies valvulaires, congénitales graves | 21. PAN, LEAD, sclérodémie généralisée  |
| 6. Maladies chroniques actives du foie et cirrheses  | 22. Polyarthrite rhumatoïde   |
| 7. Déficit immunitaire primitif, infection par le VIH  | 23. Affections psychiatriques de longue durée   |
| 8. Diabète de type 1 et diabète de type 2  | 24. Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives   |
| 9. Forme grave des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave                  | 25. Sclérose en plaques   |
| 10. Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères         | 26. Scoliose structurale évolutive  |
| 11. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves                       | 27. Spondylarthrite ankylosante grave   |
| 12. Hypertension artérielle sévère   | 28. Suites de transplantation d'organe  |
| 13. Maladie coronaire  | 29. Tuberculose active  |
| 14. Insuffisance respiratoire chronique grave  | 30. Tumeur maligne  |
| 15. Maladie d'Alzheimer et autres démences   | 31. Affections dites «hors liste» (ne considérant que les maladies graves de forme évolutive ou invalidante comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible > 6 mois).     |
| 16. Maladie de Parkinson   | 32. Polypathologies (ne considérant que les affections caractérisées entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible > 6 mois). |

ALD et le numéro de celle-ci, sur base du tableau ci-dessus).

La conformité de l'ordonnance est essentielle dans la définition des responsabilités respectives dans le circuit du produit. Toute prescription non conforme peut de ce fait faire l'objet d'un refus de délivrance auprès des pharmacies hospitalières.

Par ailleurs, dans le cadre du programme pilote, il est important de pouvoir exploiter les données issues des prescriptions collectées par la Direction de la Santé et ce pour pouvoir proposer des améliorations dans le circuit d'accès au produit, mais aus-

si pour définir les prochaines étapes de la pérennisation de cet accès après la clôture de la phase pilote.

### Posologie et importance de la titration

A ces règles de prescription s'ajoute la nécessité de veiller à un bon usage du cannabis médical en respectant la posologie selon les besoins thérapeu-

tiques des patients et dans le cadre des limites légales (Fleurs: maximum 100 g/28 jours, Huiles: maximum 1 g de THC/28 jours).

Conformément aux recommandations officielles de la Direction de la santé, la dose de cannabis médical «est à adapter via titration pour chaque patient». Un patient naïf ne devrait dès lors pas être initié à une thérapie à base de cannabis médical avec des doses journalières maximales.

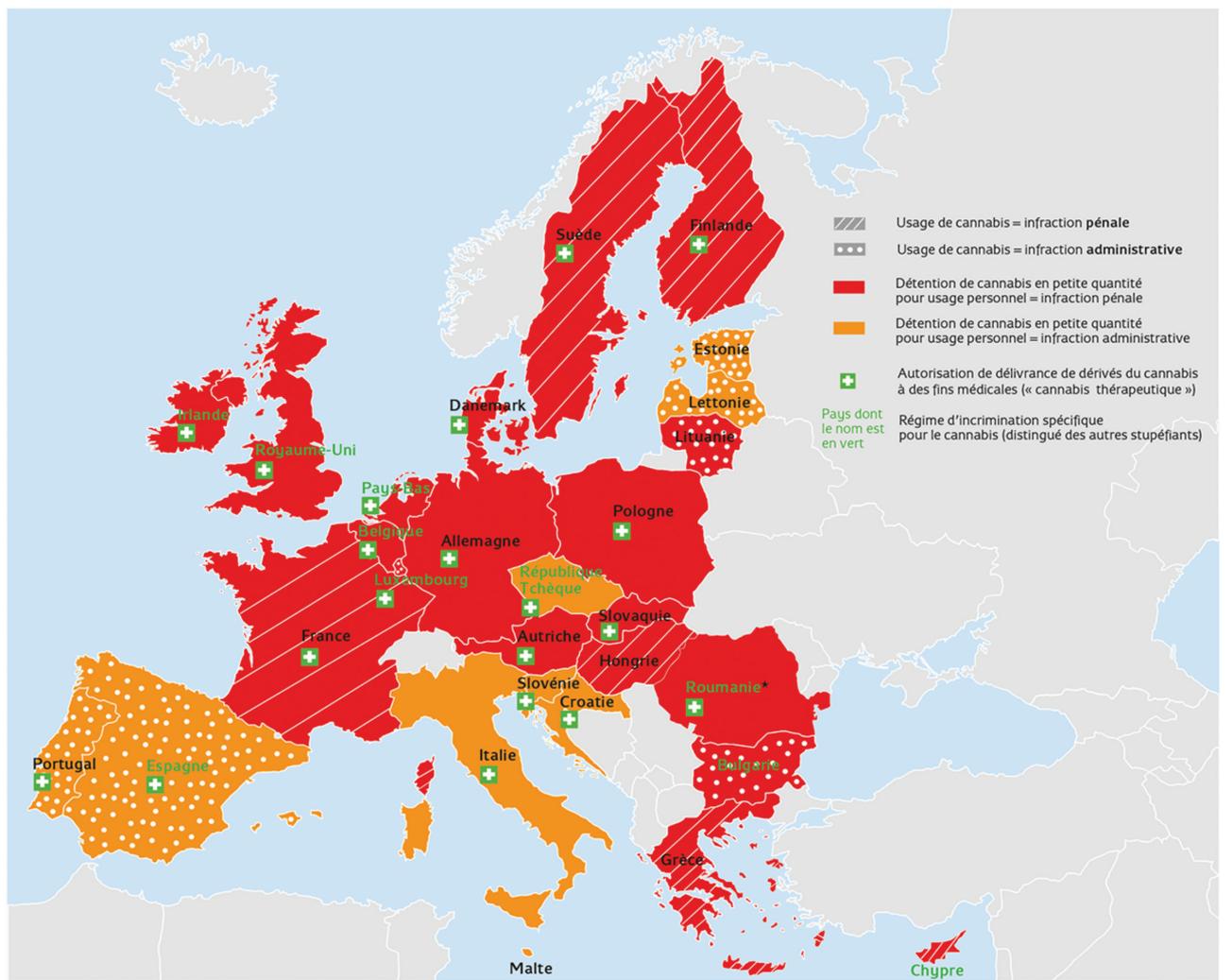
Chaque initiation de traitement devrait faire l'objet d'une titration, c'est-à-dire de la recherche de la dose minimale efficace bien tolérée par augmentation progressive des doses. C'est un moyen de limiter les effets secondaires potentiels en prenant le temps de voir comment le patient réagira au médicament.

Des protocoles de titration ont été publiés (*notamment Bhaskar et al. Journal of Cannabis Research (2021) 3:22, <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1>*) et qui permettent d'orienter le clinicien, dont:

- Protocole de routine pour le dosage et l'administration du cannabis médical: recommandé pour la plupart des patients.
- Protocole conservateur pour le dosage et l'administration de cannabis médical: recommandé pour les patients qui peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments.
- Protocole rapide de dosage et d'administration de cannabis médical: peut être envisagé pour les patients nécessitant une prise en charge urgente des douleurs intenses, des

«Ainsi, si les produits issus du cannabis se distinguent par leurs usages (récréatifs, thérapeutiques, «bien-être»...), c'est leur teneur en THC et CBD et leurs usages qui déterminent leur statut juridique.»

## État des législations sur l'usage et la détention de cannabis au sein de l'UE des 28 (mars 2016)



\* Dans ce pays, l'usage est prohibé mais aucune sanction n'est définie dans les textes pour le sanctionner.  
 N.B. : cette carte représente les peines prévues en cas d'usage ou de détention de « petites quantités » de cannabis (les seuils variant d'un pays à l'autre), lorsque ces actes sont commis en public, pour la première fois (hors récidive), et hors circonstances aggravantes.

Source : OFDT 2016

soins palliatifs, et pour ceux qui ont fait un usage antérieur important de cannabis.

### Quel statut juridique pour les produits issus du cannabis?

Le cannabis est une plante dont peuvent être tirés différents produits. Ces produits se distinguent chimiquement par leur teneur en THC (tétrahydrocannabinol) et CBD (cannabidiol). Il s'agit de deux molécules chimiques appelées cannabinoïdes aux propriétés distinctes. Le cannabis contient

une variété de cannabinoïdes et le pourcentage de chacun dépend de la variété de plante et des conditions de croissance.

Le cannabidiol a récemment été évalué par le Comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la pharmacodépendance (ECDD)

comme n'ayant «aucun potentiel d'abus et aucun potentiel de production de dépendance».

Il n'y a aucune mention explicite du cannabidiol dans les conventions sur les drogues des Nations Unies (ONU), ce qui conduit à des interprétations différentes quant à savoir si le

«Le cannabis est de moins en moins considéré comme une drogue illicite, mais comme une plante contenant des composants ayant des effets thérapeutiques positifs sur de nombreux symptômes.»

CBD dérivé de plantes est ou non un «extrait de cannabis» contrôlé en vertu de la Convention unique sur les stupéfiants de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime de 1961.

Une limite de THC pour les cultures de chanvre a été établie par la Communauté économique européenne au milieu des années 1980 pour identifier les variétés de cannabis qui pourraient être subventionnées si elles étaient cultivées à des fins industrielles (généralement appelées «chanvre») et, par conséquent, se situent en dehors du champ d'application de la Convention des Nations Unies.

Depuis 2017 environ, une gamme d'huiles, de crèmes, de produits à fumer et de produits prêts à consommer est également devenue plus largement disponible dans l'UE, dans les magasins spécialisés et grand public et dans les boutiques en ligne.

Ces produits sont commercialisés de différentes manières, comme contenant des extraits de cannabis, du CBD et/ou du THC à faible concentration.

### Pression accrue sur les circuits réglementaires conventionnels

Les développements récents introduisent une incertitude croissante quant à savoir si certains produits doivent être traités en vertu des réglementations de l'UE relatives au contrôle des drogues, aux médicaments, à la sécurité alimentaire, au tabac et aux produits à fumer, ou aux cosmétiques.

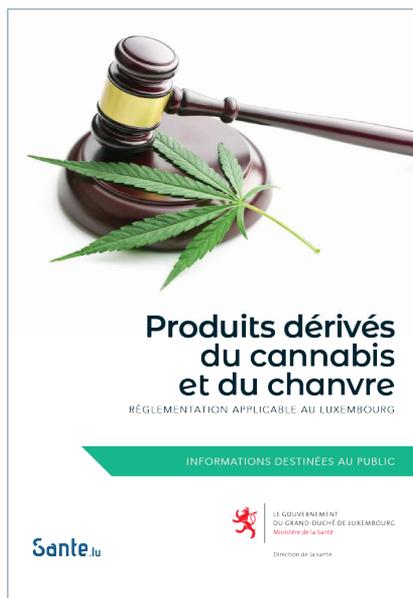
Il est important de noter que les définitions légales des «aliments» et des «cosmétiques» excluent le cannabis car il est inscrit sur la liste de la Convention de 1961.

Étant donné que les autorités réglementaires nationales doivent appli-



quer les réglementations de l'UE dans leur propre contexte, cela peut entraîner des incohérences légitimes entre les approches des pays vis-à-vis de produits particuliers.

Face à ce constat, la DPM a publié en juillet 2019 une brochure qui vise à éclairer le public sur les différentes réglementations applicables à ces produits.



Cette brochure est accessible sur le site Internet de la Direction de la Santé (<https://sante.public.lu/fr/publications/c/cannabis-produits-derives-du-cannabis-et-du-chanvre-fr.html>)

En effet, nous sommes d'avis qu'une plus grande clarté dans ce domaine est nécessaire si nous voulons à la fois réduire les risques pour la santé et la sécurité des consommateurs et clarifier la situation juridique pour les producteurs.

Nous rejoignons en ce sens les auteurs de l'éditorial paru dans le journal *Addiction*<sup>2</sup> qui recommandent de veiller à l'élaboration d'un cadre opérationnel pour tous les produits contenant du «cannabis» en concertation avec les parties prenantes concernées.

Ce cadre devra se baser sur la distinction, entre autres, entre le(s) cannabinoïde(s) prédominant(s) présent(s) (THC, CBD); la forme du produit (graine, fibre, fleur, résine, huile, cristaux et produit fini); l'utilisation prévue ou attendue (récréative, ali-

mentaire, cosmétique, médicale, industrielle, etc.); la puissance du produit; le mode d'administration prévu; et l'intensité d'utilisation.

Un tel cadre faciliterait les discussions futures permettant de trouver un équilibre entre la nécessité d'autoriser une activité commerciale légitime et la nécessité de protéger la santé publique et de clarifier les limites du contrôle des drogues par rapport aux autres cadres réglementaires.

### Des questions encore ouvertes

Outre la variabilité en qualité inhérente aux caractéristiques du produit, le cannabis médical est mis à disposition des patients par le biais de projets pilotes, d'expérimentations et/ou d'autres cadres réglementaires et qui ont un impact sur la façon dont les données d'efficacité et de sécurité sont collectées.

C'est pourquoi, il existe encore une controverse considérable à ce sujet dans la communauté scientifique, portant notamment sur les espèces végétales à utiliser, les pathologies traitables et par conséquent l'efficacité et la sécurité d'utilisation, les voies d'administration, les méthodes de préparation, le type et le dosage des cannabinoïdes à utiliser, ainsi que les molécules actives d'intérêt.

Le cannabis médical est souvent considéré comme s'il s'agissait d'un seul composant actif, mais en fait, il existe d'innombrables variations possibles.

Il faudra donc un certain temps avant que la liste actuelle des pathologies



pour lesquelles chaque produit peut être utilisé puisse être mise à jour sur la base de données cliniques définitives sur l'efficacité des différents composants.

Certes, le développement de produits industriels standardisés facilitera la réalisation d'essais cliniques plus significatifs par rapport à ceux qui impliquent l'administration d'inflorescences ou d'extraits dérivés préparés selon des méthodes variées et donc très variables en termes de concentration des molécules actives.

Au final, l'influence des médias, les intérêts économiques et les revendications des associations représentant les patients touchés par ces maladies et affections, pour qui le cannabis

semble être une panacée, font que dans de nombreux pays, il est actuellement possible d'utiliser du cannabis médical même si les données scientifiques ne confirment pas entièrement les critères d'efficacité et de sécurité.

Il est donc important de songer à mieux encadrer ces pratiques afin de s'assurer de protéger la santé des patients, notamment à travers la mise en place de protocoles d'études standardisés pour faire progresser les connaissances médicales et les soins aux patients. ■

#### Références:

1. Regulatory approaches to cannabidiol in the European Union: are market developments sowing the seeds of confusion? *Addiction* 2021, 117, 3–4.

2. Baratta F, Pignata I, Ravetto Enri L and Brusa P (2022) Cannabis for Medical Use: Analysis of Recent Clinical Trials in View of Current Legislation. *Front. Pharmacol.* 13:888903. doi: 10.3389/fphar.2022.888903

«Le cannabis médical est prescrit uniquement par un médecin ayant l'autorisation d'exercer au Luxembourg et ayant suivi au préalable une formation spéciale certifiée par la Direction de la Santé.»

# Dermatite atopique & traitement par dupilumab



## CAS PATIENTS

Une interview du Professeur Jean-Pierre Hachem, dermatologue exerçant en cabinet privé à Esch-sur-Alzette et agréé au Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM) à Esch-sur-Alzette

### QU'EST-CE QUE LA DERMATITE ATOPIQUE ?

« La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire caractérisée par une **inflammation associée à un trouble de la barrière cutanée** » précise le Prof. Hachem. « Elle peut se manifester dès le troisième mois et subsiste majoritairement jusqu'à la sixième/septième année. Parfois, cependant, la dermatite atopique persiste au-delà et on a vu récemment une **recrudescence chez les adultes et le troisième âge.** »

### QUELLE EST LA CAUSE DE LA DERMATITE ATOPIQUE ?

« Dans la phase aiguë, les kératinocytes lésés présents au niveau de la barrière cutanée vont provoquer une cascade inflammatoire aboutissant à la stimulation des lymphocytes Th1 et Th2. Dans la phase chronique de la maladie, nous observons cependant une stimulation plus importante des cellules Th2, au centre de l'inflammation. Ces cellules sécrètent notamment **les interleukines IL-4 et IL-13, deux des principales cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire de type 2, responsable de la dermatite atopique.** Ces dernières contribuent elles-mêmes à entretenir la stimulation des cellules Th2, et donc l'inflammation, mais vont également provoquer des lésions au niveau de la barrière cutanée (e.g. synthèse amoindrie des constituants de la barrière cutanée tels que la loricine et la filaggrine). On est alors en présence d'un **cercle vicieux** qui va entretenir et induire des lésions chroniques chez les patients. »

### QUEL EST LE RÔLE DU DUPILUMAB DANS LA DERMATITE ATOPIQUE ?

« Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui va se fixer sur le récepteur des interleukines IL-4 et IL-13, et ainsi bloquer leur action inflammatoire sur les lymphocytes. De plus, ce récepteur se trouve également au niveau des terminaisons nerveuses, et donc, en le bloquant nous avons **un effet rapide sur le prurit des patients atteints de dermatite atopique.** »

### CAS PATIENTS :

Au travers de cas patients, le Prof. Jean-Pierre Hachem vous présente son expérience avec le dupilumab **chez deux de ses patients souffrant de dermatite atopique.** Regardez les explications du Prof. Jean-Pierre Hachem en scannant le QR code ci-dessous :

Regardez les explications du Prof. Jean-Pierre Hachem



### QUEL EST VOTRE « TAKE-HOME MESSAGE » ?

« Après initiation du dupilumab, j'ai pu observer une **amélioration significative de la qualité de vie** de mes patients. En effet, lorsqu'on les interroge, l'on se rend vraiment compte qu'ils sont beaucoup mieux dans leur peau et certains me disent qu'ils ont maintenant **une nouvelle vie.** »

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Dupixent® 100 mg (200 mg) (300 mg), solution injectable en seringue préremplie. Dupixent® 200 mg (300 mg), solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Dupixent 100 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique contient 100 mg de dupilumab dans 0,67 mL de solution (150 mg/mL). Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique ou en stylo prérempli à usage unique contient 200 mg de dupilumab dans 1,14 mL de solution (175 mg/mL). Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique ou en stylo prérempli à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 mL de solution (150 mg/mL). Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement 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. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable (injection). Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : **Dermatite atopique** : Adultes et adolescents : Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. **Enfants âgés de 6 à 11 ans** : Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. **Asthme** : Adultes et adolescents : Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Enfants âgés de 6 à 11 ans** : Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne (PNS)** : Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1). **Posologie** : **Dermatite atopique** : Adultes : Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. **Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)** : Patients ayant un poids corporel < 60 kg : une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg), suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines. Patients ayant un poids corporel de ≥ 60 kg : une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivi de 300 mg administrés toutes les deux semaines. **Enfants âgés de 6 à 11 ans** : Patients ayant un poids corporel de 15 kg à < 60 kg : une dose initiale de 300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15, suivie de 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)\*, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15. Patients ayant un poids corporel de ≥ 60 kg : une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines). **La dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin**. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'interruption du traitement devra être envisagée chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. **Asthme** : Adultes et adolescents : La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : Pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou pour l'asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pour les autres situations : une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. **Enfants âgés de 6 à 11 ans** : Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme est : enfants de 15 kg à moins de 30 kg : 100 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) ; enfants de 30 kg à moins de 60 kg : 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) ; enfants de 60 kg ou plus : 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines). Le schéma posologique recommandé chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme associé à une dermatite atopique sévère, selon l'indication approuvée, est présenté ci-dessus. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique 5.1). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique 4.4). Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme chez le patient. **Polypose naso-sinusienne** : La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. **Dose oubliée** : En cas d'oubli d'une dose, celle-ci devra être administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris. **Populations spéciales** : **Sujets âgés (≥ 65 ans)** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** : Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Poids corporel** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS (voir rubrique 5.2). **Patients pédiatriques** : La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants ayant un poids corporel < 15 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans présentant un asthme sévère. Aucune donnée n'est disponible. La polypose naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée. Le dupilumab en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique et d'asthme, le dupilumab en seringue préremplie est la présentation appropriée pour l'administration à cette population. Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Dupixent 200 mg : Pour la dose initiale de 400 mg, administrer successivement deux injections de 200 mg dans des sites d'injection différents. Dupixent 300 mg : Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab devra être assurée avant l'utilisation, conformément aux instructions d'utilisation en fin de notice. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables les plus fréquents sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcéraire ont été rapportés (voir rubrique 4.4). **Effets indésirables** : Le dupilumab a été étudié dans 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Les études pivots contrôlées incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée. Les effets indésirables observés pendant les études cliniques et/ou le suivi depuis la commercialisation sont classés par fréquence. Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) : conjonctivite\*, herpès buccal\*, hyperéosinophilie, conjonctivite allergique\*, arthralgie\*, réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, et gonflement) ; Non fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) : angioœdème\*, prurit oculaire\*\*, blépharite\*\*, kératite\*\*, rash cutané du visage\* ; Rare (≥ 1/10 000 à < 1/10 000) : maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique, sécheresse oculaire\*\*, kératite ulcéraire\*\*<sup>††</sup>. **Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique. \*Dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de la blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcéraire était peu fréquente. \*\*Issu de déclarations depuis la commercialisation. Description de certains effets indésirables** : **Hypersensibilité** : Des cas de réaction anaphylactique, d'angioœdème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie

sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4). **Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite** : Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite ou la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 3 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polypose naso-sinusienne (voir rubrique 4.4). **Eczéma herpeticum** : Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. Ces taux sont restés stables à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). **Hyperéosinophilie** : Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de prolongation en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5000 cellules/µl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 et SINUS-52) (voir rubrique 4.4). **Infections** : Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients recevant le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez 1,0% des patients traités par dupilumab et 1,1% des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,4% des patients recevant le placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo. **Immunogénicité** : Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 200 mg 1x/2 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines et chez les patients (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme et ayant reçu le dupilumab 100 mg 1x/2 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 3 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225). Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Indépendamment de leur âge ou de leur population, environ 2 à 4 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants. Moins de 1 % des patients ayant reçu le dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** : **Dermatite atopique** : La tolérance du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes présentant une dermatite atopique. **Asthme** : Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère (étude VOYAGE), l'effet indésirable supplémentaire oxyurose a été signalé chez 1,8 % (5 patients) dans les groupes dupilumab mais chez aucun patient dans le groupe placebo. Tous les cas d'oxyurose étaient d'intensité légère à modérée et les patients ont été traités après administration d'un médicament antihistaminique sans arrêt du traitement par dupilumab. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère, une hyperéosinophilie (éosinophiles sanguins ≥ 3 000 cellules/µl ou considérée par l'investigateur comme étant un événement indésirable) a été rapportée chez 6,6 % des patients des groupes dupilumab et chez 0,7 % des patients du groupe placebo. La plupart des cas d'hyperéosinophilie étaient d'intensité légère à modérée et non associés à des symptômes cliniques. Ces cas étaient transitoires, ont diminué au cours du temps et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par dupilumab. **Tolérance à long terme** : **Dermatite atopique** : Le profil de tolérance du dupilumab + CST (CHRONOS) chez les patients adultes présentant une dermatite atopique suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez des patients âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526 et AD-1652. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique. Dans l'étude d'extension de phase 3 en ouvert et multicritère (OLE) (AD-1225), la tolérance à long terme de doses répétées de dupilumab a été évaluée chez 2 677 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère recevant une posologie de 300 mg une fois par semaine (99,7 %), dont 347 ont été suivis dans cette étude pendant au moins 148 semaines. Le profil de tolérance à long terme observé dans cette étude jusqu'à 3 ans correspondait généralement au profil de tolérance à long terme observé dans les études contrôlées du dupilumab.

**Asthme** : Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. **Polypose naso-sinusienne** : Le profil de tolérance du dupilumab chez les adultes atteints de polypose naso-sinusienne suivis jusqu'à 52 semaines de traitement correspondait au profil de tolérance observé à 24 semaines. **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 - Direction Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles Madoo - Site internet: www.notifieuneffetindesirable.be - E-mail : adv@afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crpv@chru-nancy.fr - Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments - Direction de la santé, Luxembourg - pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tél. : (+352) 24785592 - 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** : sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/17/1229/001 - EU/1/17/1229/002 - EU/1/17/1229/003 - EU/1/17/1229/004 - EU/1/17/1229/005 - EU/1/17/1229/006 - EU/1/17/1229/007 - EU/1/17/1229/008 - EU/1/17/1229/009 - EU/1/17/1229/010 - EU/1/17/1229/011 - EU/1/17/1229/012 - EU/1/17/1229/013 - EU/1/17/1229/014 - EU/1/17/1229/015 - EU/1/17/1229/016 - EU/1/17/1229/017 - EU/1/17/1229/018 - EU/1/17/1229/019 - EU/1/17/1229/020 - EU/1/17/1229/021 - EU/1/17/1229/022 - EU/1/17/1229/023 - EU/1/17/1229/024 - EU/1/17/1229/025 - EU/1/17/1229/026 - EU/1/17/1229/027 - EU/1/17/1229/028. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 29 septembre 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 05/02/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> **DÉLIVRANCE** : sur prescription médicale



## J'ai souvent mal au ventre

*Un homme âgé d'une soixantaine d'années se présente aux Urgences pour douleurs abdominales prédominant dans l'hypochondre droit. Il ne s'agit pas du 1<sup>er</sup> épisode; il a déjà subi des explorations, la dernière datant de 2 ans, sans qu'un diagnostic ne soit posé. Depuis 1 mois, cependant, les douleurs sont de plus en plus intenses et plus fréquentes, actuellement elles sont constantes. Le patient a perdu l'appétit, présente souvent des nausées et a constaté une perte de plus de 10 kg sur peu de temps.*

Dr A.M. Bilas

Parmi ses **antécédents**, on relève une HTA et une hypercholestérolémie. Toute consommation d'alcool a été stoppée il y a 6 mois (était de l'ordre de 2l de Cognac par semaine et parfois de la bière et du vin).

Le **traitement** est fait de trois anti-hypertenseurs.

**L'examen** cardiopulmonaire est banal. La palpation abdominale relève une hépatomégalie sensible et provoque des douleurs épigastriques et de l'hypochondre droit. Le signe de Murphy est positif, le Mc Burney est douteux; le transit est présent. Il n'y a pas de signe d'irritation péritonéale.

Bilan réalisé aux Urgences:

- **PCR Covid** négative.
- **Analyse d'urines** négative.
- **Biologie:** hyperleucocytose à 11700/mm<sup>3</sup>, formule banale, CRP 85mg/l, majoration discrète des PAL (320U/l), gamma-GT (320U/l) et bilirubine directe (0.66 mg/d); les LDH sont quadruplés, les TGP sont normales, les TGO à la limite supérieure. A noter que la dernière biologie date de 2 ans et ne montrait aucune anomalie.
- **Scanner abdominal:** décrit de multiples lésions hépatiques hypodenses, éparées, d'allure métastatique. Les voies biliaires (VB) intra-hépatiques sont dilatées de façon minime et

le cholédoque mal individualisé. Un phénomène de masse de type ganglio-tumoral infiltre la plaque hilare hépatique, s'étendant jusqu'au niveau inter-aortico-cave. Présence d'adénopathies lombo-aortiques. L'ensemble est évocateur d'un cholangiocarcinome.

Le patient est hospitalisé.

Une **IRM abdominale** est réalisée quelques jours plus tard et décrit de multiples adénopathies lombo-aortiques présentant un effet de masse sur les structures vasculaires, notamment la veine cave inférieure, sans signe de thrombose endovasculaire. Présence également de nodules de carcinomatose mésentérique et d'une réaction ascitique péri-hépatique. Le foie présente un aspect pseudo-nodulaire avec multiples formations tumorales intrahépatiques. Absence de dilatation des VB intra- ou extrahépatiques. Pancréas, surrénales, reins normaux.

Le **scanner thoracique** met en évidence une carcinomatose métastatique pulmonaire.

**L'écho-endoscopie** décrit un volumineux magma tumoral du hile hépatique, dans lequel se perd le cholédoque; il existe de multiples adénopathies suspectes (rondes, hé-

térogènes, jusqu'à 3 cm de grand axe) aortico-caves et au niveau du hile et du tronc commun. La tumeur primitive est impossible à identifier. La veine porte est comprimée par les adénopathies mais reste perméable. Une cytoponction sur 3 passages ramènera du matériel.

Une biopsie de masse hépatique aura lieu sous contrôle scannographique.

**L'analyse anatomopathologique** décrit des cellules peu différenciées, compatibles avec une tumeur neuroendocrine, une tumeur de Merkel ou un cholangiocarcinome. Après immunohistochimie, le diagnostic retenu est celui d'un carcinome mixte neuroendocrine-non neuroendocrine (MiNEN) de type cholangiocarcinome. La tumeur est à haute activité proliférative (Ki67 à 80-90%).

Le dosage des **marqueurs tumoraux** est positif: CA 19-9 > 20.000, CEA > 80, NSE > 55.

Le cancer est stadifié T4N3M1 et la **concertation multidisciplinaire oncologique** décidera de la réalisation d'une chimiothérapie palliative à base de Carbo-VP16 (carboplatine-Etoposide) avec comme alternative GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine). La 1<sup>ère</sup> cure a été réalisée et relativement bien tolérée par le patient.

# Le cholangiocarcinome

Le cholangiocarcinome (CC) est un cancer qui peut se développer sur l'ensemble des voies biliaires (VB).

**Sur le plan anatomique**, on définit le CC

- Intra-hépatique, développé aux dépens des VB intra-hépatiques de 2<sup>e</sup> ordre (masse intra-hépatique), incluant les carcinomes mixtes.
- Péri-hilaire (ex-tumeur de Klatskin): développé sur les canaux hépatiques droit, gauche et/ou commun.
- Distal: sur le cholédoque, en aval de l'insertion du canal cystique (sténose de la VB).

Les CC péri-hilaires et distaux sont souvent regroupés en CC extra-hépatiques. On distingue aussi le carcinome de la vésicule biliaire et de l'ampoule de Vater.

## Épidémiologie

Le CC est le 2<sup>e</sup> cancer primitif du foie après le carcinome hépatocellulaire. Il survient généralement entre 50 et 70 ans et touche légèrement plus les hommes que les femmes (sex ratio de 1,3). Son incidence annuelle est estimée à 0,5-3,4/100.000 dans les pays occidentaux.

Comme le carcinome hépatocellulaire, le CC intra-hépatique est en augmen-

tation et aurait quasiment doublé au cours des 20 dernières années, alors que l'extra-hépatique est stable et le carcinome de la vésicule diminue.

## Etiologie

L'étiologie de la maladie n'est pas connue et la plupart des cas surviennent de manière sporadique sur un foie considéré sain. Le CC intrahépatique apparaît cependant, en Occident, sur une hépatopathie chronique dans 30-50% des cas: cirrhose, hépatites chroniques B et C, obésité, diabète, syndrome métabolique, consommation excessive d'alcool: les facteurs de risque sont les mêmes que pour le carcinome hépatocellulaire.

L'inflammation chronique des VB favorise quant à elle le CC extra-hépatique: cholangite sclérosante primitive (risque 10-15%, plus précoce (dans la quarantaine) - jusqu'à 30% dans les séries autopsiques) ou secondaire, certaines maladies parasitaires du foie (surtout en Asie: douves *Opisthochis viverrini* et *Clonorchis sinensis*), mais aussi certaines malformations congénitales du foie (maladie de Ca-



roli: risque  $\pm$  15%). L'exposition au Thorotrast, une forme de dioxyde de thorium utilisé comme produit de contraste radiologique aujourd'hui interdit, a été associée à un CC jusqu'à 30 à 40 ans après l'exposition. Les lithiasis intra-hépatiques (rares en Occident) ont aussi été incriminées, de même que les infections par le VIH, les bactéries *Helicobacter bilis* et *hepaticus* ou des troubles héréditaires rares, le syndrome de Lynch II, la papillomatose biliaire...

Plus récemment, des altérations génétiques ont été associées au CC (surtout intra-hépatique) et sont aujourd'hui exploitées sur le plan thérapeutique (Tableaux 1 et 2).

## Anatomopathologie

Histologiquement, les CC sont classiquement des adénocarcinomes plus ou moins bien différenciés mais la cellule d'origine est encore inconnue. Des études récentes suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une cellule souche hépatique pluripotente. Le CC semble passer par un stade d'hyperplasie et de métaplasie précoces à une dysplasie puis au carcinome franc.

La tumeur est souvent entourée d'une réponse tissulaire fibrotique ou desmoplastique. En présence d'une fibrose étendue il peut être difficile de distinguer un CC bien différencié d'un épithélium réactif.

Tableau 1. anomalies génétiques associées au CC (non exhaustif)

Gène	Altération	Prévalence dans le CC
IDH1	Mutations	18-36%
FGFR2	Mutations et fusions	10-16%
ERBB2	Amplifications Mutations	10% 2%
BRAF V600E	Mutations	5%
BRCA1/2	Mutations	3%
NTRK	Fusions	2%
MSI élevé (MLH1-PMS2-MSH2-MSH6)		2%
KRAS	Mutations	



«Le cholangiocarcinome survient généralement entre 50 et 70 ans et touche légèrement plus les hommes que les femmes.»

## Clinique

Le CC reste souvent asymptomatique jusqu'à un stade avancé de la maladie. Dans le CC extra-hépatique, l'ictère est fréquemment révélateur, accompagné de prurit généralisé (66%), de selles décolorées et d'urines foncées. Il indique la compression des gros canaux biliaires. Mais les premières manifestations peuvent aussi être aspécifiques, comme dans le CC intra-hépatique: altération de l'état général, anorexie, perte de poids (30-50%), douleurs abdominales (30-50%), hépatomégalie. La fièvre peut se manifester jusque dans 20% des cas.

## Diagnostic

C'est l'**imagerie** abdominale (échographie, scanner, IRM...), parfois fortuite, qui révélera le CC.

Le bilan d'extension loco-régional fera appel à la cholangio-IRM qui tend à supplanter la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) plus invasive. Elle permet de préciser l'anatomie biliaire, de stadifier la tumeur, d'évaluer la résecabilité ou de visualiser les métastases hépatiques. La CPRE garde cependant une place

à titre interventionnel (mise en place d'un stent de drainage biliaire par ex.). L'écho-endoscopie peut augmenter la précision de la biopsie et fournir des informations sur l'envahissement ganglionnaire et l'opérabilité. La laparoscopie exploratrice est parfois nécessaire pour obtenir une biopsie et stadifier la maladie; dans certains cas, elle évite une chirurgie plus invasive.

En cas de forte suspicion, même en présence de prélèvements négatifs (voire en l'absence de biopsie), la chirurgie se discute en réunion multidisciplinaire, l'analyse anatomo-pathologique se réalisant alors sur la pièce réséquée.

Le **bilan biologique** mettra en évidence une cholestase (augmentation des PAL,  $\gamma$ -GT et bilirubine conjuguée) dans les tumeurs extra-hépatiques alors que dans les intra-hépatiques, les PAL peuvent être légèrement majorées, avec ou sans élévation de la bilirubine. Il n'existe pas de marqueur fiable et spécifique des néoplasies des VB. Bien que le CA 19.9, le CEA et le CA125 soient fréquemment augmentés, ils ne sont pas suffisamment spécifiques pour le dépistage chez les personnes à risque.

Les deux principaux **diagnostics dif-**

**férentiels** du CC intra-hépatique sont le carcinome hépatocellulaire et les métastases d'un adénocarcinome d'une autre origine. Pour les CC extra-hépatiques, il s'agit essentiellement des cholangites chroniques, les autres étant beaucoup plus rares.

## Pronostic

Il reste sombre, notamment en raison du diagnostic souvent tardif.

Après résection chirurgicale d'un CC intra-hépatique, la survie globale à 5 ans est comprise entre 20 et 66% selon les études et quasi nulle lorsque la tumeur n'est pas résecable. Dans ce cas, la survie médiane n'est que de 12 mois. Pour le CC distal réséqué, la survie à long terme varie entre 15 et 25% (une série rapporte une survie à 5 ans de 54% en l'absence d'atteinte ganglionnaire) et lorsque la chirurgie est possible pour un CC péri-hilaire (ce qui est rare), le taux de survie après résection varie entre 20 et 50%. La durée moyenne globale de survie est < 6 mois lorsque la maladie est métastatique mais les nouveaux traitements semblent améliorer quelque peu la situation.

Le décès survient suite à un sepsis, une insuffisance hépatique, une malnutrition ou une cachexie cancéreuse.

## Traitement

A ce jour, seule la **résection chirurgicale** avec marges indemnes est potentiellement curative mais à peine 20 à 40% des CC peuvent bénéficier d'une résection au moment du diagnostic. La technique s'adapte à la localisation, nécessitant parfois une hépatectomie partielle (tumeur intra-hépatique), une pancréatectomie partielle (tumeur de la partie basse des VB) ou une pancréato-duodénectomie (tumeur distale du canal biliaire commun).

Les récurrences post-chirurgicales sont fréquentes (60-65%), raison pour laquelle une **chimiothérapie ou une radiothérapie adjuvante** peut être proposée en post-opératoire.

La Mayo clinique a mentionné des succès significatifs dans le traitement du CC précoce par **transplantation** hépatique, en utilisant un protocole et des critères de sélection très stricts. Pour les tumeurs non résécables mais limitées au foie, des **traitements locorégionaux** (radiofréquence, radiothérapie, chimio-embolisation ou radio-embolisation transartérielles) peuvent être envisagés. Leur niveau de preuve est plus faible et ils sont toujours à associer à un traitement par voie générale.

En cas de résection incomplète ou de cancer non résécable pour une question de localisation, de taille, d'envahissement loco-régional ou de métastases, une chimiothérapie palliative est proposée et tient compte de l'état général du patient. Une thérapie combinant la gemcitabine et la cisplatine est le traitement standard pour les cancers des VB irrésécables; les autres agents utiles sont le 5-fluorouracile, la leucovorine, l'irinotécan, la capécitabine. Une petite étude pilote a suggéré le bénéfice de l'erlotinib.

Le **traitement de l'ictère** est essentiel; il consiste à drainer la bile par insertion d'une endoprothèse métallique transtumorale par voie endoscopique ou par voie percutanée transhépatique; cette manœuvre permet généralement de soulager le prurit lié à l'hyperbilirubinémie.

Une prise en charge multidisciplinaire intégrera un accompagnement diététique en cas de perte de poids, l'antalgie et le soutien psychologique.

Ces dernières années, l'identification d'**anomalies moléculaires** a fait de grands progrès, permettant l'usage d'agents thérapeutiques contre ces nouvelles cibles dans le cadre d'une médecine de précision. On estime que 40 à 50% des CC intra-hépatique et 20 à 25% des CC extra-hépatiques ont des anomalies moléculaires et pourraient bénéficier d'un traitement spécifique.

Des études ont montré l'intérêt de traitements ciblés en accès précoce après chimiothérapie de 1<sup>e</sup> intention. La Société européenne d'oncologie

**Tableau 2. anomalies moléculaires les plus étudiées et pour lesquelles des traitements sont disponibles**

Anomalies moléculaires exploitables	Molécules disponibles	
IDH1	Ivosidénib (Tibsovo®)	Approuvé par la FDA en août 2021 Etude phase III ClarIDHy
FGFR2	Pemigatinib (Pemazyre®)	Approuvé par la FDA en avril 2020. Approbation conditionnelle par l'EMA en mars 2021
	Infigratinib (Truseltiq®)	Approuvé par la FDA en mai 2021
	Futibatinib (Lytgobi®)	Approuvé par la FDA en septembre 2022 Essai FOENIX CCA2 phase 2
	RLY-4008 (inhibiteur FGFR2 ultra-spécifique)	Étude ReFocus (phase I/II)
	Dérazantinib (pan-FGFR)	Etude FIDES-01 (phase II)
HER-2	Trastuzumab	Etude BILHER (phase II)
	Nélatinib	Essai panier SUMMIT (phase II)
	Zanidatamab	Etude phase I
BRAF <sup>V600E</sup>	Dabrafénib + tramétinib	Essai phase II ROAR
NTRK	Larotrectinib	Analyse groupée de 3 essais phase I/II

médicale (ESMO) recommande la réalisation systématique d'un test de séquençage de nouvelle génération (SNG) multigénique, basé sur l'ADN et l'ARN dans les CC avancés. Les dépistages génétiques doivent être effectués le plus tôt possible (par ex. au moment du diagnostic lors d'une maladie avancée) car il faut un certain temps pour les réaliser. Il faut tenir compte, lors du prélèvement, d'un besoin supplémentaire de tissu tumoral.

**En l'absence d'anomalie moléculaire**, une 2<sup>e</sup> ligne de chimiothérapie classique est prescrite. Certaines nouvelles chimiothérapies en cours de développement pourraient être intéressantes, telles que l'irinotecan nanopliposomal (Nal-IRI) qui a prouvé son efficacité en 2<sup>e</sup> intention et est devenu une option dans les recommandations.

Par ailleurs, **l'immunothérapie** permet d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie et l'association

chimiothérapie/immunothérapie deviendra probablement le traitement standard de 1<sup>e</sup> ligne. Ainsi, le durvalumab (approuvé par la FDA dans cette indication en septembre 2022), associé au traitement gemcitabine/cisplatine (essai Topaz-1 de phase III) a amélioré la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective par rapport à la chimiothérapie + placebo, tout en maintenant le même profil de sécurité dans les CC non résécables ou métastatiques <sup>(1)</sup>. Le pembrolizumab fait également l'objet d'études. ■

Sources (consultées le 18/10/2022):  
 - <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/le-cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires/>  
 - <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>  
 - <https://www.cholangiocarcinoma.eu.com/fr/presentation-generale-du-ccai>  
 - Malka D et al. «Cancer des voies biliaires». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Juillet 2022, en ligne [<http://www.tncd.org>].

Réf.: (1) Do-Youn et al. Journal of Clinical Oncology 2022 40:4\_suppl, 378-378

NOUVEAU



# Gel à base de plantes BIO



Usage quotidien pour apaiser les tensions musculaires



COU ET ÉPAULES



DOS



JAMBES



Combinaison de 6 plantes



Effet apaisant et rafraîchissant



Application ciblée



Sèche rapidement, ne colle pas



Vegan friendly

## Une formule à base de 6 ingrédients naturels

ARNICA



CENTELLA



MARRONNIER D'INDE



ALOE VERA



GAULTHÉRIE



MENTHE POIVRÉE



Plantes traditionnellement utilisées pour leur effet apaisant

Plante reconnue pour ses propriétés hydratantes

Contient des huiles essentielles pour une sensation de fraîcheur et une odeur agréable

# Vaccination antipneumococcique

Le conseil supérieur des maladies infectieuses a mis à jour ses recommandations pour la vaccination contre le pneumocoque pour les populations à risque adultes (18 ans et plus) ou âgées de 65 ans et plus. Cette recommandation remplace celle de juillet 2015.

Dr E.M.

En Europe en 2018 le nombre d'infections invasives à pneumocoque était de 6,4/100 000 habitants contre 4,8/100 000 en 2014, 18,7/100 000 pour les personnes de 65 ans et plus en 2018. Depuis 2014 une augmentation du nombre de cas a été notée.

Les sérotypes les plus fréquents en **Europe** sont: 3 (14,7%), 8 (14%), 19A (7,6%), 22F (7,4%), 9N (5,4%) en 2018 chez les 65 ans et plus.<sup>1</sup>

Au **Luxembourg** les 12 sérotypes les plus fréquents représentent 73,5% des souches sont par ordre d'importance : 8, 12F, 3, 22F, 11A, 19A, 15A, 24F, 9N, 35, 31, 6C.

## Indications de la vaccination

La vaccination est indiquée pour tous les **adultes de plus de 65 ans\***.

La vaccination est également indiquée chez tous les **adultes à risque spécifique**:

- Patients immunocompétents ayant un risque accru de complications ou d'infection sévère à pneumocoque: patients avec une affection pulmonaire chronique ou fumeur, patients avec une maladie cardiaque chronique, patients éthyliques avec ou sans cirrhose, patients avec une atteinte rénale chronique;
- Patients immunodéprimés à risque accru d'infection par pneumocoques: absence congénitale de rate ou splénectomie ou asplé-

nie fonctionnelle, drépanocytose et autres hémoglobinopathies, immunodéficience congénitale, néoplasies, transplantation d'organe, infection à HIV, traitement immunosuppresseur, les patients avec une brèche méningée ou un implant cochléaire.

## Vaccins disponibles

- Le vaccin polysaccharidique **PPV23** (Pneumovax 23®)

Il contient les sérotypes suivants: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

- Le vaccin conjugué **PCV13** (Prevenar 13®)

Forme contenant 13 sérotypes: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

- Le vaccin conjugué **PCV15** (Vaxneuvance®)

Contient les mêmes sérotypes que le PCV13, plus les sérotypes 22F et 33F.

- Le vaccin conjugué **PCV20** (Apexxnar®)

Contient les sérotypes du PCV13, plus les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, et 33F.

## Recommandation du CSMI

- Pour les personnes de 65 ans et plus\*:

- n'ayant pas bénéficié d'une vaccination préalable:

*Une dose unique de PCV20 est à administrer. Aucun rappel n'est nécessaire.*

- ayant été vaccinées préalablement au moyen du PPV23:

*Une dose de PCV20 est à administrer un an au moins après le PPV23. Pas d'autre rappel nécessaire.*

- ayant été vaccinées préalablement au moyen du PCV13:

*Une dose de vaccin PPV23 est à administrer au moins 2 mois après le PCV13. Pas d'autre rappel nécessaire.*

- Pour les personnes âgées de >18 ans immunodéprimées, à risque de complications ou d'infection sévère à pneumocoques:

- n'ayant pas bénéficié d'une vaccination préalable:

*Une dose unique de PCV20 est à administrer, suivi d'un rappel par PPV23 tous les 5 ans.*

- ayant été vaccinées préalablement au moyen du PPV23:

*Une dose de PCV20 est à ad-*



administrer un an au moins après le PPV23, suivi d'un rappel par PPV23 tous les 5 ans.

- ayant été vaccinées préalablement au moyen du PCV13:  
Une dose de vaccin PPV23 est à administrer au moins 2 mois après le PCV13, suivi d'un rappel par PPV23 tous les 5 ans.

\* En l'absence de données d'efficacité chez les personnes âgées de plus de 85 ans, l'indication de la vaccination chez ces personnes repose sur les facteurs de risque individuels.

## Efficacité de la vaccination

L'introduction de la vaccination avec un vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les enfants en 2000 aux USA a entraîné une baisse importante des cas d'infections invasives chez les enfants et les adultes. Chez les adultes entre 19 et 64 ans aux USA, les cas d'infections invasives à pneumocoque ont diminué de 16/100 000 en 1998 à 8/100 000 en 2019.

Les cas d'infections invasives causées par les 13 sérotypes du vaccin PCV 13 ont diminué de 11/100 000 en 1998 à 2/100 000 en 2019. Pour les adultes de 65 ans et plus, les infections invasives à pneumocoque ont diminué de 61/100 000 en 1998 à 24/100 000 en

2019, les infections invasives causées par les sérotypes contenus dans le vaccin PCV13 ont diminué de 45/100 000 en 1998 à 6/100 000 en 2019. Les infections invasives causées par les sérotypes contenus dans le PPV23 ont diminué de 53/100 000 en 1998 à 14/100 000 mais cette diminution est due à la diminution des infections invasives causées par les sérotypes du PCV 13.<sup>2</sup>

## Le problème des résistances aux antibiotiques

Outre les infections invasives comme des méningites, des septicémies et des pneumonies avec bactériémies, ainsi que les sinusites, otites et exacerbations de bronchite chronique obstructive, la résistance aux antibiotiques des souches de streptocoques pneumoniae est une des raisons invoquées pour promouvoir la vaccination.

En **Europe** la résistance aux antibiotiques est stable, 2% de résistance à la pénicilline, 18% de résistance aux macrolides et 1% de résistance aux céphalosporines en 2018.

Pour le **Luxembourg**, les taux de résistance aux antibiotiques sont également stables en 2020, se situant autour de 16,7% pour la pénicilline et 12,5% pour les macrolides (source ECDC).<sup>3</sup>

Ces recommandations ont été discutées lors des réunions du CSMI du 17 mai 2022 et du 9 août 2022, assemblées et rédigées par le Dr Thérèse Staub et Dr Isabel De la Fuente, validée par les membres le 26 septembre 2022 par voie électronique. Elles remplacent la recommandation de juillet 2015.

Le texte complet est disponible sur le site du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses

<https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/infection-pneumocoques.html> ■

Références:

1. ECDC: Invasive pneumococcal disease annual epidemiological report for 2018
2. CDC 2019: Active bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2019.
3. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 (2020 Data), ECDC/WHO Europe

## Tableau récapitulatif des vaccinations recommandées par le CSMI

Population à risque	vaccination pneumococcique reçue	Vaccination à compléter par	Rappels ultérieurs à prévoir
> 65 ans	pas de vaccin	PCV20	non
	PCV13 seul	PPV23	non
	PPV23 seul	PCV20	non
	PCV13 et PPV23	/	non
A risque spécifique	pas de vaccin	PCV20	PPV23 tous les 5 ans
	PCV13 seul	PPV23*	PPV23 tous les 5 ans
	PPV23 seul	PCV20	PPV23 tous les 5 ans
	PCV13 et PPV23	/*	PPV23 tous les 5 ans

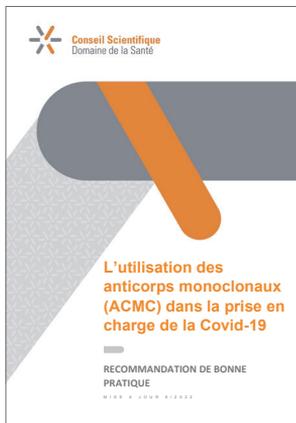
\* dans des cas particuliers à risque très élevé d'infection invasive à pneumocoque (exemple patients avec greffe de moelle < 24 mois) un rattrapage par PCV 20 peut être recommandé sur base individuelle.

# Nouvelles publications du Conseil Scientifique

Périodiquement nous signalons à nos lecteurs les nouvelles publications du conseil scientifique, mises en ligne au cours des derniers mois. Comme on peut s'y attendre, les mises à jour ont été particulièrement actives de la part du groupe de travail COVID-19, mais les autres groupes de travail ont également publié des mises à jour. La plus récente en date est la publication fin septembre de la version patients de l'information sur les violences gynécologiques et obstétricales.

Dr E.M.

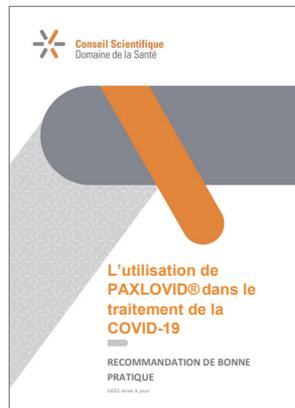
## GT COVID-19



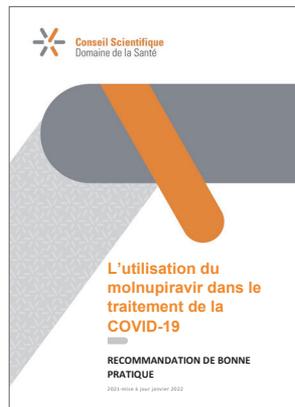
L'utilisation des anticorps monoclonaux (ACMC) dans la prise en charge de la Covid-19 - mise à jour juin 2022



Traitement précoce de la Covid-19 chez les patients à risque accru de formes sévères



L'utilisation de PAXLOVID® dans le traitement de la COVID-19 (mise à jour 2022)

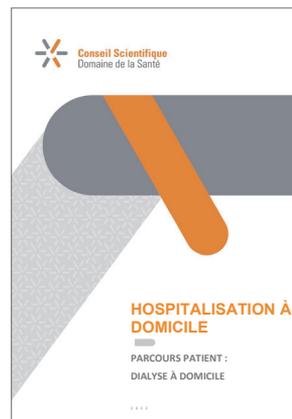


L'utilisation du molnupiravir dans le traitement de la COVID-19 (mise à jour 2022)

## GT Hospitalisation à domicile



Recommandation pour l'organisation d'une hospitalisation à domicile à l'exemple de la dialyse à domicile (2022)



Recommandation pour l'organisation d'une hospitalisation à domicile à l'exemple de la dialyse à domicile - Parcours patient (2022)

## GT Immunoglobulines



Recommandation sur le bon usage des immunoglobulines polyvalentes

## GT Santé de la femme



Violences gynécologiques et obstétricales - version patients (2022)

A noter que sur le site du Conseil Scientifique, afin de faciliter la recherche des recommandations de bonne pratique médicale, deux répertoires sont disponibles, regroupant les publications par groupe de travail et par mot clé.

**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. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Staphycid 500 mg, gélules. Staphycid 250 mg / 5 ml, poudre pour sirop. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Staphycid 500 mg, gélules : Flucloxacilline sodique monohydratée équivalente à 500 mg de flucloxacilline anhydre. Excipient à effet notoire : Ce médicament contient du sodium. Staphycid 250 mg / 5 ml, poudre pour sirop : Flucloxacilline magnésique octahydratée 295,8 mg (équivalent à 250 mg de flucloxacilline anhydre/5ml sirop). Excipient à effet notoire : Ce médicament contient du saccharose (sucré). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélules / Poudre pour sirop. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Le Staphycid est indiqué pour le traitement des infections à staphylocoques sensibles, telles que : infections de la peau (furonculose, anthrax, abcès, impétigo), des tissus sous-cutanés (phlegmons, cellulites, lymphangites) - infections des plaies traumatiques et chirurgicales, et des brûlures - infections des os (arthrites, ostéomyélites, spondylodiscites) - infections de l'oreille externe (otite externe) - infections des voies respiratoires inférieures (abcès pulmonaires, pneumonies, bronchopneumonies, pleurésies). Staphycid est efficace pour le traitement des infections à streptocoques A à 8-hémolytiques, telles que les angines et l'érysipèle, ainsi que lors de brûlures infectées ; toutefois, la pénicilline (G ou V) en constitue le traitement de référence. **Possologie et mode d'administration** Possologie : Elle doit être adaptée à chaque cas particulier. Adultes : Dose habituelle : 1 à 3 g/jour, à répartir en 3 ou 4 administrations. Population pédiatrique : En cas d'imptéigo, de cellulite (inflammation des tissus conjonctifs) et d'érysipèle, la possologie est de 25 à 50 mg/kg/jour, à répartir en 3 ou 4 administrations. Des doses plus grandes sont utilisées pour des infections plus graves (ex. ostéomyélite). Des doses de plus de 75 mg/kg/jour ou de plus de 2g/jour devraient être administrées de manière parentérale chez les personnes âgées. Aucun ajustement de la possologie n'est recommandé sur la seule base de l'âge. Toutefois, Staphycid doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant de l'insuffisance rénale. Patients souffrant d'insuffisance rénale : L'excrétion de Staphycid est ralentie en cas d'insuffisance rénale. En cas de chute de clairance de la créatinine en dessous de 10 ml par minute, la possologie recommandée est de 1 g toutes les 8 à 12 heures (chez le patient anurique, la possologie est de 1 g toutes les 12 heures maximum). Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne provoquent d'ajustement de la possologie. En conséquence, la dialyse ne doit pas être accompagnée d'une dose supplémentaire. Durée du traitement : En général : 7 jours Les infections à streptocoques A à 8-hémolytiques requièrent 10 jours de traitement. L'ostéomyélite (discite) requiert 6 semaines de traitement. Mode d'administration : Pour la formulation en gélules : STAPHYCID gélule doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après les repas. La gélule doit être prise avec un grand verre d'eau (250 ml) afin de réduire le risque de douleur œsophagienne. Les patients ne doivent pas s'allonger directement après avoir pris STAPHYCID. Pour la formulation en poudre pour suspension buvable : STAPHYCID en poudre pour suspension buvable doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après les repas. Un grand verre d'eau (250 ml) doit être bu après afin de réduire le risque de douleur œsophagienne. Les patients ne doivent pas s'allonger directement après avoir pris STAPHYCID. STAPHYCID 250 mg / 5 ml, poudre pour sirop : Chaque flacon contient une poudre destinée à la préparation de 80 ml de sirop. Pour les instructions, consultez le prospectus.

Remboursement : 80% Prix public (TVA incluse)

Staphycid 500 mg, 16 gélules € 11,18  
 Staphycid 500 mg, 32 gélules € 17,81  
 Staphycid 250 mg / 5 ml, 80 ml € 8,51

n'ont pas montré d'effets tératogènes. La flucloxacilline devrait uniquement être utilisée pendant la grossesse après avoir évalué le bénéfice et les risques potentiels liés au traitement. **Allaitement** Des quantités infimes de flucloxacilline sont excrétées dans le lait maternel. À l'exception d'un risque de sensibilisation, il n'y a pas d'effets nocifs pour le nourrisson. La flucloxacilline peut être administrée pendant l'allaitement. **Fertilité** Il n'existe pas de données quant à l'influence de l'utilisation de la flucloxacilline sur la fécondité. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** - STAPHYCID n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** Fréquence : La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/10), peu fréquent (1/1000 - < 1/100), rares (1/10000 - < 1/1000), très rares (< 1/10000). **Descriptif des effets indésirables** et du système hypersensibilisant : Très rare : œsophagite, anémie hémolytique, agranulocytose, neutropénie et thrombopénie Dans tous cas cas, l'arrêt du traitement et le recours à une thérapeutique de substitution s'imposent. Affections du système immunitaire Très rare : œdèmes de Quincke, chocs anaphylactiques. De telles manifestations requièrent un arrêt immédiat du traitement par la flucloxacilline (Voir aussi affections cutanées). Affections gastro-intestinales Fréquent : nausées, vomissements, diarrhées, stomatite, et autres signes d'irritation gastro-intestinale. Très rare : colites pseudomembraneuses. Les colites pseudomembraneuses requièrent un arrêt immédiat du traitement. Affections hépatobiliaires Très rare : Altération des tests hépatiques (réversible à l'arrêt du traitement), hépatite, ictère cholestatique. Certains d'entre eux se sont déclarés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement. Ils se produisent plus fréquemment chez des personnes de plus de 55 ans et après traitement de plus de 2 semaines. Dans de rares occasions, les problèmes hépatiques ont duré quelques mois. Quelques cas de décès ont également été signalés avec un rôle possible d'une maladie sous-jacente ou de la prise concomitante d'autres médicaments. Des études prouvent que le risque de lésion hépatique induite par flucloxacilline augmente chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-B\*57:01. Malgré cette forte association, seul 1 porteur sur 500-1000 développerait une lésion hépatique. Par conséquent, la valeur prédictive positive du test de l'allèle HLA-B\*57:01 pour une lésion hépatique est très faible (0,12 %) et le dépistage routinier de cet allèle n'est pas recommandé. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare : rash, urticaire, purpura (voir aussi affections du système immunitaire). Fréquence indéterminée : FEAQ, pustulose exanthématique aiguë généralisée. Affections musculo-squelettiques et systémiques. Très rare : arthralgies, myalgies surviennent après 48 heures et jusqu'à 2 à 4 semaines après le début du traitement. Affections musculo-squelettiques : Très rare : néphrite interstitielle. Cette néphropathie est réversible à l'arrêt du traitement. Affections générales Très rare : des fièvres se développent parfois jusqu'à 48 h après le début du traitement. Troubles du métabolisme et de la nutrition Expérience après commercialisation : cas très rares d'acidose métabolique à trou anionique élevé rapportés lors de l'utilisation de flucloxacilline et paracétamol de façon concomitante. Généralement en présence de facteurs de risque. Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) : Hypokaliémie - Douleur œsophagienne et événements liés à l'hypokaliémie, brûlure buccale, troubles neurologiques avec convulsions, hypernatrémie ou douleur buccale). **Déclaration des effets indésirables suspects** 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 de la Woluwe 62, 1210 BRUXELLES. Site internet: www.notifierunefetindesirable.be et e-mail: adra@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, crpv@crvch-nancy.fr, Tél. : (+33) 3 83 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg, pharmacovigilance@ms.etal.lu ; Tél. : (+352) 247-85592 ; Fax : (+352) 247-95615. **Surveillance** En cas de troubles neurologiques avec convulsions, un traitement symptomatique s'impose (hydratation et diazépam).

# Staphycid

Staphycid 500 mg, gélule – Flucloxacilline sodique monohydratée  
 Staphycid 250 mg/ 5 ml, poudre pour sirop – Flucloxacilline magnésique octahydratée

nant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique «Précautions particulières d'élimination et de manipulation». **Contre-indications** - Hypersensibilité aux bêta-lactames dérivés de la pénicilline ou à l'acide succinique. **Précautions** - L'allergie croisée avec les céphalosporines ou à l'un des excipients mentionnés plus haut dans le RCP. La flucloxacilline est contre-indiquée en cas d'antécédents de maladie rénale chronique ou de dysfonctionnement hépatique associé à celle-ci. Staphycid n'est pas indiqué pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Allergie L'allergie aux bêta-lactames doit être recherchée systématiquement avant le début du traitement par une anamnèse attentive. En cas d'antécédents d'asthme ou d'otite moyenne aiguë, une surveillance particulière est recommandée. L'apparition d'un érythème généralisé associé à une fièvre et à des troubles digestifs, à l'apparition d'une éruption cutanée ou de troubles au début du traitement peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique généralisée (PEAG). En cas de diagnostic de PEAG, le traitement par flucloxacilline doit être interrompu et toute administration ultérieure de flucloxacilline est contre-indiquée. La prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE). Les patients à risque élevé d'AMTAE sont notamment ceux atteints d'insuffisance rénale sévère, de sepsis ou de malnutrition, surtout en cas d'utilisation des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Après la co-administration de flucloxacilline et de paracétamol, une surveillance étroite des patients est recommandée afin de détecter l'apparition de troubles de l'équilibre acido-basique, à savoir l'AMTAE. Celle-ci comprend la recherche d'acidose métabolique dans les urines. Si la prudence par flucloxacilline est recommandée après l'arrêt du paracétamol, il est conseillé de s'assurer de l'absence de signe d'AMTAE, car il est possible que la flucloxacilline maintienne le tableau clinique de l'AMTAE. **Insuffisance rénale** La possologie devra être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. **Hypokaliémie** Une hypokaliémie (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) peut survenir lors de l'utilisation de flucloxacilline, en particulier à fortes doses. L'hypokaliémie causée par la flucloxacilline peut être résistante à la supplémentation en potassium. Des mesures régulières des taux de potassium sont recommandées durant le traitement avec des doses plus élevées de flucloxacilline. Une attention particulière pour ce risque est nécessaire lors de l'association de la flucloxacilline avec des diurétiques hypokaliémiques ou en présence d'autres facteurs de risque de développer une hypokaliémie (p. ex. malnutrition, dysfonctionnement du tubule rénal, etc.). **Population pédiatrique** Une prudence spéciale s'impose chez le nouveau-né en raison du risque d'hypernatrémie par compétition de fixation sur les protéines sériques et des risques de taux sériques très élevés par insuffisance d'excrétion rénale. **Personnes âgées** Les patients âgés, en raison du risque de jaunisse, il est conseillé de ne pas dépasser 14 jours de traitement. Les gélules contiennent 2,2 mg de sodium par g. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. **La poudre pour sirop** contient du 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. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Il est recommandé de ne pas associer STAPHYCID à des antibiotiques bactériostatiques, comme toute autre pénicilline. De faibles risques de potentialisation de l'effet des anticoagulants à type de vitamine K (warfarine, coumarine...) ont été signalés. Comme d'autres antibiotiques, la flucloxacilline peut affecter la flore intestinale, entraînant une baisse de la résorption des œstrogènes avec pour conséquence une réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés. Certains cas, non confirmés par des études contrôlées, de grossesses ont été attribués à la prise simultanée de contraceptifs hormonaux et de flucloxacilline. Une prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante, car leur prise simultanée est associée à l'acidose métabolique à trou anionique élevé, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque. **Fertilité, grossesse et allaitement** - **Contraception** La prise de flucloxacilline pourrait avoir une influence sur l'action des contraceptifs oraux. **Grossesse** Les informations disponibles concernant les résultats de l'utilisation de la flucloxacilline pendant la grossesse sont limitées. Des études chez l'animal

Micro-organisme C.M.I.<sub>50</sub> (mg/l)<sup>90</sup> C.M.I.<sub>90</sub> (mg/l)<sup>50</sup>  
 Staphylococcus aureus (β-lactamase -) ≤ 1 ≤ 1  
 Staphylococcus aureus (β-lactamase +) ≤ 1 ≤ 1  
 Streptococcus pneumoniae < 0,03 0,03  
 Group A Streptococcus < 0,03 0,13

Micro-organisme	C.M.I. <sub>50</sub> (mg/l) <sup>90</sup>	C.M.I. <sub>90</sub> (mg/l) <sup>50</sup>
Staphylococcus aureus (β-lactamase -)	≤ 1	≤ 1
Staphylococcus aureus (β-lactamase +)	≤ 1	≤ 1
Streptococcus pneumoniae	< 0,03	0,03
Group A Streptococcus	< 0,03	0,13

Effacité et sécurité cliniques : Des études prouvent que le risque de lésion hépatique induite par flucloxacilline augmente chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-B\*57:01. Malgré cette forte association, seul 1 porteur sur 500-1000 développerait une lésion hépatique. Par conséquent, la valeur prédictive positive du test de l'allèle HLA-B\*57:01 pour une lésion hépatique est très faible (0,12 %) et le dépistage routinier de cet allèle n'est pas recommandé. **Propriétés pharmacocinétiques** Absorption : STAPHYCID est stable en milieu acide et peut donc être administré par voie orale. Les pics des taux sériques en flucloxacilline obtenus après 1 heure sont, pour une administration orale à jeun de : Poudre pour sirop 250 mg/5 ml : 8,8 mg/l - Gélules 500 mg : 14,5 mg/l. La quantité totale administrée par voie orale représente 50 à 55 % de la quantité administrée. Chez les personnes de plus de 50 ans, l'absorption reste constante, mais l'élimination est réduite, malgré que la biodisponibilité absolue ne change pas. Distribution : Le passage dans le lait maternel est de 95 %. STAPHYCID diffuse bien dans le placent et dans les os, des concentrations actives de flucloxacilline de 11,6 mg/l (ou compact) et 15,6 mg/l (ou spongieux) sont retrouvées pour un taux sérique moyen de 8,9 mg/l. Passage de la barrière méningée : La flucloxacilline ne passe que dans une faible proportion dans le liquide céphalo-rachidien des sujets dont les méninges ne sont pas enflammées. Passage dans le lait maternel : La flucloxacilline est excrétée en petites quantités dans le lait maternel. Biotransformation : Chez les sujets normaux, environ 10 % de la flucloxacilline administrée sont métabolisés en acide pénicillique, 50 % en acide pénicillamine et 40 % en acide pénicillamine. L'élimination du STAPHYCID est de l'ordre de 53 minutes. Élimination : L'excrétion se fait principalement par le rein, 65,5 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme active inchangées dans les urines pendant les 8 heures de la prise de la dose administrée est excrétée dans la bile. L'excrétion

## L'antibiotique de premier choix pour les infections de la peau\*

\* Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire édition 2021 BAPCOG  
[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/guide\\_belge\\_bapco\\_gf\\_2021\\_a4.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/guide_belge_bapco_gf_2021_a4.pdf)

Passion for family health **Trenker** laboratoires

du STAPHYCID est ralentie en cas d'insuffisance rénale. **Données de sécurité pré-clinique** Pas d'information supplémentaire. **DONNÉES PHARMACÉUTIQUES** Liste des excipients STAPHYCID 500 mg gélules : Stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172) STAPHYCID 250 mg / 5 ml, poudre pour sirop se présente sous forme d'un flacon en verre brun (type III) de 80 ml. Les gélules STAPHYCID sont à conserver à température ne dépassant pas 25 °C. Les gélules STAPHYCID sont à conserver à l'abri de l'humidité. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** STAPHYCID 500 mg, gélules se présentent sous forme de gélules conditionnées sous plaquette de 8 unités. Il est disponible en boîtes de 8, 16 ou 32 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. STAPHYCID 250 mg / 5 ml, poudre pour sirop se présente sous forme d'un flacon en verre brun (type III) de 80 ml, fermé par un bouchon à l'air P99 muni d'un dispositif de sécurité enfant, contenant une poudre destinée à la préparation de 80 ml de sirop et une cuillère doseuse (marquée CE) de 5 ml munie de graduations à 1,25 ml et 2,5 ml. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** Pour la préparation de la poudre pour sirop, ajouter dans le flacon 49 ml d'eau purifiée et agréer bien. On obtiendra ainsi 80 ml de sirop. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** TRENKER - Avenue Thomas Edison 32 - BE-1402 Thines **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **NUMÉRO D'AUTORIZATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Staphycid 500 mg, gélule : BE080604. Staphycid 250 mg / 5 ml, poudre pour sirop : BE154800. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 03/2021.

© 2021 Trenker Laboratoires

# Laryngite aiguë et épiglottite chez l'enfant

*C'est une urgence pédiatrique. Suite à une rhinopharyngite virale, l'infection peut gagner le larynx et parfois provoquer des troubles respiratoires sévères. La prise en charge diffère selon la gravité, mais débute généralement par une corticothérapie précoce. La possibilité de l'épiglottite – urgence absolue – doit toujours rester à l'esprit.*

*Dr I. Catala*



La dyspnée laryngée est une dyspnée haute, inspiratoire traduisant un rétrécissement de la filière laryngée. Elle peut être aiguë – en particulier chez l'enfant – ou chronique. Dans de rares cas, elle peut mettre en jeu le pronostic vital car le larynx de l'enfant est proportionnellement plus petit que celui de l'adulte (en particulier l'anneau inextensible du cartilage cricoïde).

La dyspnée laryngée peut s'accompagner de bruits inspiratoires (stridor ou cornage) et d'un «tirage» sous-jacent à l'obstacle (dépression inspiratoire des parties molles: région sus-sternale, espaces intercostaux, région épigastrique).

Il peut s'y associer des modifications du cri ou de la voix si l'obstacle est glottique ainsi qu'une toux quinteuse et rauque.

Des signes de gravité peuvent s'associer. Ils traduisent la mauvaise tolérance et la nécessité de traitement d'urgence: signes d'hypercapnie et

d'asphyxie (sueurs, tachycardie, irrégularité respiratoire, troubles de la conscience, polypnée avec signes de lutte). Ces éléments de gravité doivent inciter à une prise en charge immédiate par oxygénation voire intubation.

Fréquence respiratoire et âge

- Nourrisson: 40 à 50 par minute
- Enfant: 30 par minute
- Adulte: 15 à 29 par minute

## Quels diagnostics différentiels?

La dyspnée haute s'oppose à la dyspnée basse qui est expiratoire. C'est le cas par exemple dans l'asthme où le temps inspiratoire est normal. En revanche, en cas d'obstacle trachéal, la dyspnée est mixte – inspiratoire et expiratoire – et elle est de plus en plus expiratoire si l'obstacle trachéal est inférieur.

Une dyspnée d'origine pharyngée s'accompagne de modifications des

cavités de résonance du larynx (voix de canard) et d'une hypersialorrhée voire d'une aphagie.

La dyspnée d'origine nasale cède à l'ouverture de la bouche ou lors des cris chez le nouveau-né.

## Quand penser à une laryngite aiguë sous-glottique?

Elle est la cause la plus fréquente de dyspnée laryngée de l'enfant. Elle fait généralement suite à un épisode de rhinopharyngite virale.

Le plus souvent d'apparition vespérale voire nocturne, la laryngite aiguë se traduit par une dysphonie, associée à une toux rauque caractéristique (cornage attestant le siège sous-glottique souvent qualifié «en aboiement de petit chien») et une dyspnée inspiratoire. Parfois, un train subfébrile est associé (38 à 38,5°C).

C'est entre 3 mois et 3 ans que cette pathologie à prédominance automnale est la plus fréquente. Différents virus peuvent être à l'origine d'une laryngite: *myxovirus parainfluenzae*, *adénovirus*, *VRS*, *virus influenzae*...

«La dyspnée laryngée est une dyspnée haute, inspiratoire traduisant un rétrécissement de la filière laryngée.»

Aucun examen complémentaire ne doit être pratiqué avant la mise en place d'un traitement.

### Quand penser à une laryngite striduleuse?

La laryngite striduleuse survient la nuit de façon brutale chez un enfant souffrant d'une rhino-pharyngite. Elle s'accompagne d'un cornage mais cède spontanément en quelques dizaines de minutes. Elle peut récidiver et nécessiter alors un traitement préventif des rhino-pharyngites à répétition: une adénoïdectomie.

### Quand penser à une épiglottite?

Avant tout - et du fait de sa gravité - il est essentiel d'évoquer une possible épiglottite aiguë bactérienne, infection induite par un *Haemophilus influenzae B* chez un enfant non vacciné. Le tableau est généralement sérieux d'emblée associant une fièvre (39 à 40°C), une hypersialorrhée, une dysphagie et

une position penchée en avant. L'enfant ne doit pas être allongé.

Il s'agit d'une urgence vitale qui nécessite une hospitalisation dans un milieu de réanimation sans délai. Le recours à une intubation de courte durée est fréquent. Un traitement médical antibiotique par voie intra-veineuse est nécessaire.

Du fait de la vaccination cette pathologie est devenue rare.

### Quelles autres causes de dyspnée laryngée?

**Le spasme laryngé** est dans l'immense majorité des cas un spasme du sanglot déclenché par une colère ou des pleurs. La dyspnée est brutale, très intense associée à une angoisse et parfois une cyanose. Le contexte est évocateur, la dyspnée cède très rapidement et reste bénigne.

Une perte de connaissance est possible mais brève. Les spasmes laryngés

peuvent, dans de rares cas, être en lien avec une hypercalcémie. Ils sont alors associés à d'autres signes (convulsions, hypertonie).

**L'inhalation d'un corps étranger** est relativement rare, mais potentiellement grave. Elle peut engager le pronostic vital dès la phase d'inhalation: le «syndrome de pénétration» qui se manifeste par un accès de suffocation, parfois une cyanose, une toux et une dyspnée. Tous ces signes régressent rapidement et laissent la place à une phase muette. Puis, dans les quelques jours à quelques semaines, des manifestations broncho-pulmonaires surviennent.

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire de l'entourage, la radiographie voire l'endoscopie qui permet aussi le traitement.

**De nombreuses autres affections** peuvent être à l'origine de dyspnée laryngée chez l'enfant: croup (viral para-influenzae, laryngo-trachéites

## Emergency Message

	Laryngite striduleuse	Laryngite sous-glottique	Épiglottite
Age	< 6 ans	6 mois-3 ans	> 6 ans (2-7 ans)
Début	Début brutal, dyspnée d'emblée maximale nocturne.	Début progressif, peu de fièvre (12-48h), toux la veille. Symptomatologie souvent diurne, parfois nocturne (surtout automne/hiver).	Dyspnée rapidement progressive. Maux de gorge. Grande anxiété.
Température	Pas de température.	Température.	Température +++.
Toux	Toux aboyante, voix cassée.	Toux rauque + voix nasonnée. Cas graves: tachycardie, tachypnée, stridor sus-claviculaire ou intercostal, stridor continu, cyanose.	Peu ou pas de toux, voix étouffée, troubles de la déglutition, position penchée en avant, stridor.
Durée	Durée maximale 30 minutes.	Ne s'améliore pas complètement en 30 minutes.	Risque de se dégrader.
Traitement	Calmer humidifier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humidifier l'air ambiant, hydrater</li> <li>• O2 au masque 15 l</li> <li>• Position assise</li> <li>• Méthylprednisolone 1-3,2 mg/kg IV</li> </ul> Si pas d'amélioration en 30 à 45 min., <b>HOSPITALISATION</b> Sinon, 20 gouttes/kg/j de bétaméthasone pendant 48 h Budésotide spray 2 bouffées et/ou prednisone suppos (5-20 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laisser en position de soulagement et assis</li> <li>• Pas d'examen pharyngé</li> <li>• O2 au masque 15 l</li> </ul> <b>SAMU</b> Adrénaline 0,01 mg/kg IM ou en aérosol Méthylprednisolone 1 mg/kg IV

aigües, le croup spasmodique, la diphtérie laryngée, la trachéite bactérienne, la laryngo-trachéo-bronchite et la laryngo-trachéo-broncho-pneumopathie), œdème allergique, brûlure caustique, traumatisme du larynx, tumeurs bénignes (papillomatose laryngée).

La laryngomalacie, ou stridor laryngé congénital, est liée à une bascule de l'épiglotte et des aryénoïdes vers la lumière glottique lors de l'inspiration. Elle évolue avec une stabilisation vers l'âge de 4-5 mois et une régression par la suite.

L'angiome sous-glottique touche les enfants de moins de 6 mois et régresse généralement après 1 an.

### Quels patients atteints de laryngite sous-glottique garder en cabinet?

Le traitement d'une laryngite aigüe en cabinet de médecine générale peut imposer un délai de surveillance de 2 heures au moins afin d'apprécier l'efficacité du traitement et d'éventuellement transférer l'enfant à l'hôpital en l'absence d'amélioration.

L'enfant doit être installé calmement sur les genoux des parents et la position couchée ne doit pas être imposée. L'observation du jeune patient doit permettre de classifier la présentation clinique en 3 degrés de gravité.

### Quel traitement en cabinet?

Dès qu'une laryngite aigüe est suspectée, une corticothérapie précoce doit être mise en place. La voie orale doit être privilégiée: prednisolone à la dose de 1 mg/kg. Ce traitement est contre-indiqué en cas de varicelle associée et chez les enfants drépanocytaires.

Gravité Symptômes	Mineure	Modérée	Sévère
Toux rauque	Occasionnelle	Fréquente	Fréquente
Stridor au repos	Absent	Présent	Présent (inspiration +/- expiration)
Tirage sus sternal Tirage inter costal	Absent ou minime	Au repos	Marqué
Agitation Troubles de la conscience	Absent	Absent ou minime	Présent

En cas de détresse respiratoire ou de vomissements, une corticothérapie inhalée doit être proposée: budésonide (Pulmicort 2 mg) avec un appareil à aérosols ou directement avec une bouteille d'oxygène si le cabinet en est équipé.

Les enfants souffrant de forme mineure peuvent regagner leur domicile sans traitement après un délai de surveillance d'une heure environ en salle d'attente. En cas de forme modérée, la surveillance doit être plus longue et si les signes s'aggravent, un transfert à l'hôpital ou une nébulisation d'adrénaline (5 mg soit un volume de 5 ml) doit être réalisée si le cabinet est équipé pour ce type de prise en charge.

Dans ce cas, le délai de surveillance en salle d'attente doit être prolongé à 2 à 4 h avant soit un retour à domicile avec corticothérapie (Solupred 1 mg/kg une à 2 fois par jour pendant 3 jours et surveillance par les parents), soit un transfert aux urgences pédiatriques où de nouvelles nébulisations d'adrénaline seront associées à une oxygénothérapie.

### Comment prévenir la récurrence?

Certains enfants qui souffrent d'allergie ou de reflux gastro-oesophagien sont plus sensibles aux laryngites et

doivent donc bénéficier d'un traitement spécifique. Mais plus généralement, pour éviter les récurrences, il convient d'insister auprès des parents pour leur faire adopter des gestes simples mais efficaces pour limiter la transmission virale:

- Privilégier une température de 18 à 20°C, éviter les atmosphères trop chaudes et trop sèches, aérer les chambres régulièrement.
- Éviter de fumer dans les lieux clos (maison, voiture...).
- Apprendre aux enfants dès 2 ans à se laver les mains, à se moucher dans des mouchoirs jetables, à se couvrir la bouche et le nez (avec le pli du coude) en cas d'éternuement.
- Proscrire les échanges de biberons, de sucettes et de couverts, même au sein du foyer. ■

Sources:

1 - NHSGGC Paediatric Clinical Guidelines. <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhs-ggc-paediatric-clinical-guidelines/nhs-ggc-guidelines/emergency-medicine/croup/>

2 - Croup: Diagnosis and Management. Smith D, Mcdermott A, Sullivan J. Am Fam Physician. 2018 May 1;97(9):575-580.

3 - Glucocorticoids for croup in children. Allison Gates et al. Cochrane Database Syst Rev. 2018. doi: 10.1002/14651858.CD001955.pub4.

4 - Épinéphrine nébulisée pour le traitement de la laryngite chez l'enfant. 2013. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, Klassen TP, Johnson DW.

5 - Campus ORL, ENCI: <https://campusorl.fr/espace-etudiants/2eme-cycle-ecni/item-199-dyspnee-aigue-et-chronique-dyspnee-laryngee/>

6- Prêts pour 81 situations urgentes en médecine Générale. Tabouring P, Gambhir L. Ed SCOPmed 2022

«L'angiome sous-glottique touche les enfants de moins de 6 mois et régresse généralement après 1 an.»



# Isnard et son aide-mémoire

La création du Service de santé militaire remonte au règne de Louis XIV où un édit du 17 janvier 1708 créa le Service de santé militaire en instituant un corps permanent d'officiers de santé, au nombre limité. Trois cents médecins et chirurgiens pratiquaient dans les hôpitaux militaires fixes des garnisons. Je rappelle le majestueux hôpital militaire que l'armée française entretenait au Pfaffenthal à Luxembourg-ville de 1686 à 1713. Ces hôpitaux militaires «couchaient» de grands chirurgiens.

Dr Henri Kugener

Les hôpitaux militaires étaient le champ d'action d'hommes capables d'organiser, d'enseigner, parfois emportés non seulement par le besoin d'enseigner sur place, mais en plus de laisser une trace durable de leurs activités en publiant des traités de chirurgie et autres branches de la médecine...

- Bru, chirurgien-major de la marine qui écrivit sa «*Méthode nouvelle de traiter les maladies vénériennes par les gâteaux toniques mercuriels*», paru à Paris chez Croullebois en 1789.
- Marc-Antoine Petit (1766-1811), chirurgien-major de l'Hôtel-Dieu de Lyon, qui, en 1806 réunit tous les discours qu'il prononça à l'occasion de l'ouverture de ses cours avant d'écrire, ensemble avec le médecin Etienne Serres (1766-1868) un «*traité de la fièvre*», un livre paru à Paris chez Hacquart en 1813.
- Dominique-Jean Larrey (1766-1842), nommé chirurgien en chef de l'Hôpital militaire du Gros-Cailou en 1813, qui nous laisse entre autres une «*Chirurgie*» parue à Paris, chez M. Dupuy en 1825, et une «*Clinique chirurgicale exercée particulièrement dans les camps et les hôpitaux militaires depuis 1792 jusqu'en 1829*», 5 volumes parus à Paris, chez Baillière de 1829 à 1836.

Prix de l'ouvrage à l'époque: 1 fr.50c.  
(L'Abeille médicale 1849 p.158)

## AIDE - MÉMOIRE

DE

### L'OPÉRATEUR,

COMPRENANT

Les opérations élémentaires, les ligatures d'artères, les amputations dans la contiguité et dans la continuité des membres, et les résections des extrémités articulaires,

**AVEC 60 PLANCHES**

Représentant 213 sujets lithographiés, d'après nature, par l'Auteur,

**Par le D<sup>r</sup> J. A. ISNARD,**

CHIRURGIEN-MAJOR de 1<sup>re</sup> classe, PROFESSEUR de pathologie externe et de médecine opératoire à l'hôpital militaire d'instruction de Metz.

PARIS,

Chez J. B. BAILLIÈRE, Libraire-Éditeur,  
Rue de l'École-de-Médecine, n<sup>o</sup> 17.

1849.

Jean-Auguste Isnard était né en 1817. Il soutint une thèse le 9 mai 1837 à la Faculté de Médecine de Paris «*Considérations sur l'Anatomie de la Cornée*», dans laquelle il se nommait «*Ancien Élève des hôpitaux et hospices civils de Paris, Chirurgien de l'Hôpital militaire du Gros-Caillou*» - il avait donc très probablement été l'élève de Larrey.

Par ordonnance royale du 9 septembre 1845 il fut nommé professeur à l'hôpital militaire d'instruction de Metz, en remplacement de M. Aucher, décédé. Par décision ministérielle du 1<sup>er</sup> avril 1848 il fut nommé à la 1<sup>ère</sup> classe du grade de chirurgien-major (*Journal militaire officiel*: 1848, Sem. 1 p.110). Nous le retrouvons dans l'Annuaire de l'Etat militaire de France pour l'année 1845 (Paris 1845).

En 1852 nous le retrouvons en Algérie comme médecin principal de 2<sup>ème</sup> classe attaché à l'hôpital de la division de Constantine (*Annuaire militaire de l'Empire français pour l'année 1854*, Paris 1854 p.773) avec, à son compte, vingt-quatre ans de service effectif et sept campagnes (*Bulletin des Lois de l'Empire français, XI<sup>e</sup> série, t. quatrième*, Paris 1855 p.470).

Isnard était vice-président de la Société des sciences médicales du département de la Moselle 1852 et 1857 et président en 1858 et 1862 (*AMM 5 I 112, Mémoires et rapports pour l'année 1859, discours d'investiture du président Isnard*). Discours de nouveau président de la société le 24 mai 1859.

En 1857, il dirigea les services chirurgicaux dépassés par la brutalité de la guerre à Brescia dans le Nord de l'Italie. Il amputa une jambe - avec succès - au niveau de la hanche: «*A secondary operation by Isnard at the hospital at Brescia, succeeded and the patient was able to get about on an artificial limb*» (*A report on amputations at the hip-joint in military*

«*Les hôpitaux militaires étaient le champ d'action d'hommes capables d'organiser, d'enseigner, parfois emportés non seulement par le besoin d'enseigner sur place, mais en plus de laisser une trace durable de leurs activités en publiant des traités de chirurgie et autres branches de la médecine...*»

*surgery, Washington Government printing office, 1867 p.15).*

En 1859 «*Jean Augustin Isnard, kais. franz. Stabsarzt*» fut décoré «*Comthur*» du «*kaiserlich-österreichischer Franz Joseph-Orden*» (*Hof- und Staats-Handbuch der Österreichisch-Ungarischen Monarchie für 1874*, Wien p.133).

Un homme dont on apprécia l'avis: en 1867 nous le retrouvons comme rapporteur du «*Rapport d'une commission nommée par la Société des sciences médicales du département de la Moselle*» pour l'examen d'une

question de responsabilité médicale à l'occasion d'un jugement rendu, le 25 janvier 1867, par le tribunal de 1<sup>ère</sup> instance de Metz, paru à Metz chez J. Verronnais.

En 1870 il s'illustra en dirigeant du 1<sup>er</sup> août jusqu'au 28 novembre l'hôpital civil de Metz pendant la guerre franco-prusse de 1870/71: «*De son mérite, nous ne pouvons séparer Auguste Jean Isnard (1817-1875), chirurgien-major à l'hôpital militaire en 1844-1845, titulaire de notre compagnie en 1860. Grellois le nomma médecin-chef de l'ambulance de 2 000 lits érigée en catastrophe lors du*



Januvia®  
(sitagliptine, MSD)



Janumet®  
(sitagliptine/metformine, MSD)

BE-DIA-00079 - Date of last revision: 01/2022.

blocus, au Polygone par la municipalité de Metz» (Jean-Marie Rouillard et Jean Lazare, L'hôpital militaire d'instruction, sa place dans la cité et l'Académie de Metz, dans: *Mémoire de l'Académie Nationale de Metz* 2014 p.96).

Aide-mémoire de l'opérateur, comprenant les opérations élémentaires, les ligatures d'artères, les amputations dans la contiguïté et dans la continuité des membres, et les résections des extrémités articulaires de J.-A. ISNARD, paru chez Baillière à Paris en 1849. 469 p., 60 planches représentant 213 sujets lithographiés, d'après nature par l'auteur.

Du point de vue chirurgical je n'ai trouvé aucune surprise: une chirurgie foncièrement militaire avec des ligatures d'artères, des amputations et des résections à tous les niveaux imaginables.

J'ai apprécié l'esprit innovateur d'Isnard dans un chapitre insolite: aux pages 38-49 on trouve un bel aperçu sur une discipline toute jeune à l'époque: l'anesthésie générale. Isnard y présenta éther et chloroforme en les comparant «*M. Gruby dit que le sang artériel reste rouge, sous l'influence du chloroforme, tandis qu'il devient noir sous celle de l'éther*» (p.48) – il y est question du médecin d'origine serbo-hongroise David Gruby (1810-1898) – médecin-traitant de Frédéric Chopin, de Franz Liszt et d'Alexandre Dumas père - qui avait mené des expériences poussées en 1847/48 sur des animaux pour étudier l'action des gaz anesthésiants.

L'aide-mémoire est riche de nombreuses lithographies toutes exécutées par l'auteur: «*Ne pouvant confier à personne le soin de reproduire avec fidélité, par le dessin, les détails d'ana-*

«Isnard était vice-président de la Société des sciences médicales du département de la Moselle 1852 et 1857 et président en 1858 et 1862.»

*tomie chirurgicale et les divers temps des opérations, je me suis imposé le long et pénible labeur de les lithographier moi-même d'après nature, cherchant moins à faire un dessin agréable à l'oeil, qu'une figure anatomiquement exacte*» (préface). A noter le fait curieux qu'il n'existe pas de planche N°1 - ni dans l'un, ni dans l'autre exemplaire de ma collection.

### Un mot sur l'imprimeur

Notre *Aide opérateur* était imprimé à Metz par Charles(-Stanislas) Dieu, installé place Chappé comme imprimeur-lithographe de 1844 à 1851 (Noémie Bodé, *L'Imagerie messine, Université de Lyon* 2017 p.81) resp. de 1844 à 1854 (Corinne Bouquin et Elisabeth Parinet, *Dictionnaire des imprimeurs-lithographes du XIX<sup>e</sup> siècle, Ecole nationale des Chartes*, 2015).

Né à La Fère-en-Tardenois (Aisne) le 11 mars 1807 il était bachelier ès lettres et diplômé en droit. Un parent de cet imprimeur au prénom de Sosthène Dieu était né à Laon (Aisne) le 28 avril 1807 et était pharmacien-major, professeur d'histoire naturelle des médicaments à l'hôpital militaire d'instruction de Metz de 1836 à 1849 et logeait place Chappé, 1 en 1847 (*Mémoires de l'Académie nationale de Metz, 1848, Tableau des membres de l'académie* p.610). Il est mort à Dunkerque (Nord) le 13 août 1888.

### Un mot sur l'éditeur

Jean-Baptiste Marie Baillière était né à Beauvais (Oise) le 20 novembre 1797

(30 brumaire an VI). Il débuta en librairie le 3 juin 1812, comme commis chez Méquignon l'aîné, libraire de la Faculté de médecine.

En 1818, il ouvrit une petite boutique à son compte, au 14 rue de l'École-de-Médecine à Paris. De 1827 à 1872 il était l'éditeur officiel de l'Académie nationale de médecine. Le 1<sup>er</sup> janvier 1850, il s'installa au 19 rue Hautefeuille où il est mort le 8 novembre 1885.

Réédition en 1857 de l'Aide-mémoire de l'opérateur par un éditeur concurrent: «*comprenant les opérations élémentaires, les ligatures d'artères, les amputations dans la contiguïté et dans la continuité des membres, et les résections des extrémités articulaires*» paru à Paris chez Adolphe Delahays, in 16°.

Le livre a bénéficié tout récemment d'une autre réédition Paperback, publiée par Nabu Press en 2011.

Une édition allemande de la plume du Dr. Hermann Julius P. Prosch (1816-1890) de Leipzig, parut en 1852 «*Taschenbuch für operative Chirurgie. Nach dem franz. des Prof. Dr. Isnard frei bearbeitet und bereichert. Mit 245 erläuternden Abbildungen*» (Illustrirte Zeitung, Leipzig Nr.650 du 15 décembre 1855 p.403). Vous dire la diffusion respectable des techniques d'Isard.

Trois thèses parurent en 1837, 1849 et 1870: *Considérations sur l'anatomie de la cornée et son inflammation*, 29 pp, 4°, Paris 1837, *Du tétanos*, 27 pp. 4°, Paris 1849 et *Etude sur le phlegmon diffus*, 60 pp. 4° Paris 1870, toutes au nom d'un certain J.-A., que d'aucuns interprétaient comme Joseph-Achille... ■

«En 1857, Jean-Auguste Isnard dirigea les services chirurgicaux dépassés par la brutalité de la guerre à Brescia dans le Nord de l'Italie.»

# Skyrizi®

(risankizumab)

▼ 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 du SPC pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli - Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie - Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli : Chaque stylo prérempli contient 150 mg de risankizumab dans 1 mL de solution. Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 150 mg de risankizumab dans 1 mL de solution. Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 75 mg de risankizumab dans 0,83 mL de solution. Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé sélectivement contre la protéine interleukine-23 (IL-23) et produit par des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. **Excipients à effet**

**noloire (75 mg, solution injectable uniquement)** : Ce médicament contient 68,0 mg de sorbitol pour une dose de 150 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du SPC. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable. Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli et en seringue préremplie : La solution est incolore à jaune et limpide à légèrement opalescente. Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie : La solution est incolore à légèrement jaune et limpide à légèrement opalescente.

**Indications thérapeutiques** : Psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique** : Skyrizi, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).

**Posologie et mode d'administration** : Skyrizi 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 Skyrizi est indiqué. **Posologie** : La dose recommandée est de 150 mg administrée en injection sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines (soit sous la forme de deux injections de 75 mg en seringues préremplies ou d'une injection de 150 mg en un stylo prérempli ou seringue préremplie).

Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients atteints de psoriasis en plaques ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. **Quil de dose** : Si l'administration d'une dose a été oubliée, la dose doit être administrée dès que possible. L'administration doit ensuite reprendre selon le schéma habituel prévu. **Populations particulières** : **Personnes âgées (65 ans et plus)** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du SPC). Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale ou hépatique** : Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du risankizumab. Ces affections ne sont généralement pas susceptibles d'avoir un impact significatif sur le profil pharmacocinétique des anticorps monoclonaux, aucune adaptation de la dose n'est jugée nécessaire (voir rubrique 5.2 du SPC). **Population pédiatrique** : La tolérance et l'efficacité du risankizumab chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'est pas justifié d'utiliser le risankizumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication du psoriasis en plaques modéré à sévère ou chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans l'indication du rhumatisme psoriasique. **Patients en surpoids** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du SPC). **Mode d'administration** : Skyrizi est administré par injection sous-cutanée. L'injection doit être administrée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients ne doivent pas s'injecter dans des zones où la peau est sensible, présente une ecchymose, un érythème, une induration ou des lésions psoriasiques. Les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Skyrizi après avoir été formés à la technique d'injection sous-cutanée. Les patients doivent être informés de la nécessité de lire les « Instructions d'utilisation » figurant dans la notice avant l'administration. Seul un professionnel de santé ou un aidant peut administrer Skyrizi dans la partie supérieure externe du bras. Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie : Le contenu des deux seringues préremplies

doit être injecté afin d'administrer la dose complète de 150 mg. Les deux injections doivent être pratiquées dans des zones anatomiques différentes. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infections actives cliniquement importantes (par exemple : tuberculose active ; voir rubrique 4.4 du SPC). **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables du risankizumab observés lors des études cliniques (Tableau 1) dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA et suivent 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). **Liste des effets indésirables** : **Infections et infestations** : Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures\* - Fréquent : Dermatophytoses\* - Peu fréquent : Folliculite. **Affections du système nerveux** : Fréquent : Céphalée\*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Prurit. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : Fatigue\*, Réactions au site d'injection\*. **Inclus** : infection de l'appareil respiratoire (virale, bactérienne ou non précisée), sinusite (notamment aigüe), rhinite, rhinopharyngite, pharyngite (notamment virale), angine, laryngite, trachéite. **Inclus** : pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra, dermatophytose de la peau glabre, pityriasis versicolor, tinea manuum, onychomycose, infection cutanée fongique. **Inclus** : céphalée, céphalée de tension, céphalée d'origine sinusienne. **Inclus** : fatigue, asthénie. **Inclus** : au niveau du site d'injection : contusion, érythème, hématome, hémorragie, irritation, douleur, prurit, réaction, tuméfaction, induration, éruption cutanée. **Description des effets indésirables sélectionnés** : **Infections** : La taux d'infections était de 75,5 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le psoriasis et de 43,0 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le rhumatisme psoriasique, incluant une exposition prolongée au risankizumab. La majorité des cas étaient non graves et d'intensité faible à modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. Le taux d'infections graves était de 1,7 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le psoriasis et 2,6 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le rhumatisme psoriasique (voir rubrique 4.4). **Rhumatisme psoriasique** : Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par risankizumab était similaire à celui observé chez les patients atteints de psoriasis en plaques. **Immunogénicité** : Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec risankizumab. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines lors des essais cliniques dans le psoriasis, des anticorps anti-médicament et anticorps neutralisants développés sous traitement ont été détectés chez respectivement 24 % (263/1 079) et 14 % (150/1 079) des patients évalués. Chez la plupart des patients atteints de psoriasis, les anticorps anti-risankizumab (anticorps neutralisants inclus) n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance. Parmi les quelques patients (approximativement 1 % ; 7/1 000 à la semaine 16 et 6/598 à la semaine 52) avec des dosages d'anticorps élevés (>128), la réponse clinique semblait réduite. L'incidence des réactions au site d'injection était numériquement plus élevée dans le groupe positif aux anticorps anti-médicament comparé au groupe négatif aux anticorps anti-médicaments sur des périodes de traitement à court terme (à 16 semaines : 2,7% vs 1,3% et à plus long terme (>52 semaines : 5,0% vs 3,3%). Toutes les réactions au site d'injection étaient faibles à modérées, aucune n'a été grave et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 semaines lors des essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-médicament et des anticorps neutralisants ont été détectés

**SKYRIZI® 150 mg** LIBÉREZ VOS PATIENTS

Disponible en stylo auto-injecteur

**INDIQUÉ POUR LE PSORIASIS ET L'ARTHRITE PSORIASIQUE\***

SKYRIZI® 150 mg est indiqué pour :

- \***Psoriasis en plaques** : SKYRIZI® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- \***Rhumatisme psoriasique** : SKYRIZI®, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).

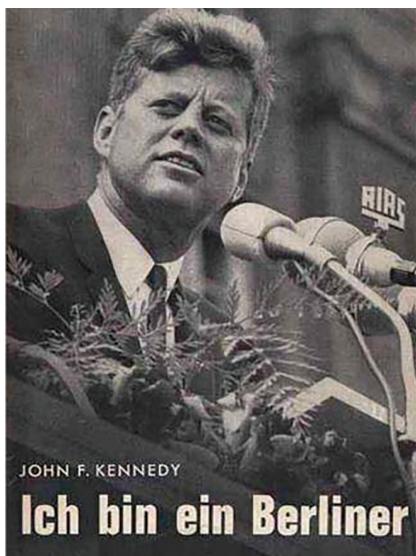
**Skyrizi®** (risankizumab)

chez respectivement 12,1 % (79/652) et 0 % (0/652) des patients étudiés. Les anticorps anti-risankizumab n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance dans le rhumatisme psoriasique. **Personnes âgées** : Les données de tolérance sont limitées chez les sujets âgés de plus de 65 ans. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration listé dans le RCP. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Allemagne. **Sur prescription médicale. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli : EU/1/19/1361/002 - Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie : EU/1/19/1361/003 - Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie : EU/1/19/1361/001. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 11/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

# Ich bin ein Berliner!

*Tirillée entre l'Ouest et l'Est, entre le passé et le futur, entre le classicisme et l'esprit punk, Berlin est une ville de contrastes. Une ville verte, qui fait honneur à son patrimoine et dans laquelle il fait bon dévaler les avenues à pied ou à vélo. Alors il est temps de se munir de bonnes chaussures et de partir à la découverte de la capitale allemande.*

Charles Hadrien



Les mots prononcés par le Président Kennedy à l'occasion de sa visite à Berlin, et qui servent d'invitation à notre escapade berlinoise, sont célèbres. Selon une rumeur répandue, leur traduction serait: «*je suis une boule de Berlin*». S'il est cocasse d'imaginer le Président de la première puissance mondiale déclarer publiquement qu'il se prend pour une pâtisserie à la crème, force est néanmoins de reconnaître que le mythe est infondé. En revanche, ces mots témoignent bien de l'esprit du visiteur: à Berlin, on se sent berlinois!

Pour gagner la capitale allemande, le plus rapide demeure l'avion. Des vols directs relient Luxembourg à Berlin en environ 1h30. Une autre option est de prendre un ICE à Cologne, qui se rend

directement à Berlin. Cologne peut quant à elle être ralliée en voiture ou, à défaut, en enchaînant un bus et un train.

## Une ville chargée d'histoire et d'art

Marquée par la Seconde Guerre mondiale et par la Guerre froide, aucune ville ne témoigne davantage d'une conscience démocratique que Berlin. Qu'il s'agisse du Reichstag, avec son impressionnant dôme en verre, ou des restes du mur tristement célèbre, les lieux historiques qui témoignent du passé tourmenté de la ville sont nombreux. Ils permettent de comprendre l'attachement des Berlinoises à la démocratie allemande et expliquent les fréquentes manifestations humanitaires que l'on peut observer. Le lieu le plus emblématique et le plus glaçant est sans nul doute le monument érigé en mémoire des Juifs exterminés durant la Seconde Guerre mondiale. Dans une atmosphère irréelle, un labyrinthe formé de dizaines de blocs de béton absorbe le visiteur dans son immensité silencieuse.

L'art occupe également une place de premier plan à Berlin. Pour les amateurs de musique classique et d'opé-



ra, la ville présente un agenda extrêmement riche. Si la plupart des salles sont fermées en été, il est toujours possible de profiter des festivals de musique, notamment organisés dans le cadre somptueux du Konzerthaus. Toujours sur le plan artistique, les férus d'histoire ancienne, de peinture et de sculpture devront faire un choix entre les riches collections de l'île aux musées. Le Pergamon est le musée le plus connu, mais il est sage de réserver ses billets à l'avance si l'on veut être certain de pouvoir y entrer.

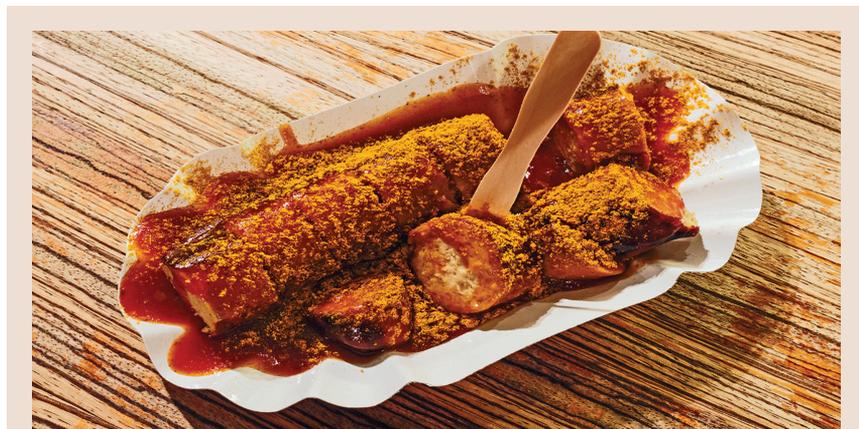
Le centre impérial historique, magnifiquement restauré, est tout proche de l'île aux musées et se déploie le long de l'avenue Unterlinden, jusqu'à la Porte de Brandebourg. Parmi les lieux les plus photogéniques: la Gendarmenmarkt, avec ses deux églises jumelles, ou la Bebelplatz, qui fait face



à la prestigieuse université Humbolt. Si c'est une virée shopping que l'on recherche, le lieu idéal est l'avenue Kurfürstendamm, à l'ouest de la ville, où sont établies toutes les grandes marques. En y allant, ne manquez pas l'Eglise du Souvenir toute proche, que les Allemands ont conservé dans l'état qui était le sien après les bombardements de la Seconde Guerre mondiale.

## Esprit punk, parcs et festivals

En-dehors du centre, chaque quartier a son âme et les ambiances se succèdent au rythme des arrêts de tram. Autour de Postdamplatz, c'est une atmosphère plus moderne qui domine, avec des grands buildings et des galeries commerçantes. En revanche, près d'Alexandrezplatz, les bâtiments de style soviétique, de même que la célèbre tour de la télévision, offrent une



## Currywurst!

Disons-le tout net: Berlin est avant tout connue pour sa *street food*. Les *currywurst*, hot-dogs et galettes de pommes de terre sont emblématiques. Pour les *currywurst*, filez chez *Curry Baude!* Forte de son immigration turque, la ville est également connue pour ses nombreux kebabs. On vous conseille tout particulièrement *Mustafa's Gemüse Kebab*, une valeur sûre. Pour un dessert, rien de tel qu'une part d'*Apfelstrudel*...

Il serait toutefois réducteur de se limiter à la *street food*. La ville regorge en effet de petites pépites et fait la part belle à la cuisine du monde. Pour faire honneur à la tradition allemande des pommes de terre, votre serveur vous suggère *Kartoffelkeller*, établissement spécialisé dans la cuisine desdits tubercules. Le petit plus: l'établissement est tout proche de la Sprée, le long de laquelle de nombreux bars sont implantés.

Pour un moment de dépaysement, une visite du *Tadshikische Teestube* s'impose. Ce salon de thé, offert initialement par le Tadjikistan à la RDA, offre une ambiance unique. Il est prudent de réserver, car l'établissement est assez fréquenté. Enfin, pour une expérience gastronomique de haut vol, l'établissement *Tim Raue*, doublement étoilé au guide Michelin, est un choix sans regret.

ambiance très différente. Pour une vue sur la ville, il est possible de monter au sommet de la tour. Dans le quartier de Kreuzberg, c'est un mélange original entre l'esprit alternatif et la diversité multiculturelle qui s'est créé. La nuit y est particulièrement animée.

Durant les beaux jours, la ville vibre au rythme des nombreuses activités qui s'y tiennent. Tous les dimanches à partir du mois de mai, Mauerpark, au nord de la ville, voit ses pelouses occupées par un marché aux puces, par des musiciens et, surtout, par un karaoké en plein air. Devant la foule assemblée dans l'amphithéâtre du parc, jeunes et vieux se succèdent pour interpréter des airs célèbres en anglais, en allemand et dans les lan-

gues du monde, le tout dans une atmosphère délicieusement alternative.

Dans les coins les plus éloignés du centre, le château de Charlottenburg, sorte de Versailles berlinois, vaut la visite. Les amateurs d'air pur ou de jogging ne manqueront pas la promenade dans l'immense parc du Tiergarten, qui s'étend sur plus de 200 hectares. Au sud de la ville, l'une des excursions les plus déroutantes est probablement la balade au parc de Tempelhof. Il s'agit en effet d'un aéroport désaffecté, dans lequel le promeneur déambule librement sur les pistes, ce qui ne manque pas de surprendre. A vrai dire, tout à Berlin étonne et désarçonne, pour le plus grand plaisir du visiteur... ■

# A lire dans notre prochaine édition! ESMO 2022 comme si vous y étiez...

Le congrès de l'European Society for Medical Oncology vient de se tenir à Paris avec une audience record de près de 30.000 participants, proche de celle de son homologue américain l'ASCO. Il aura tenu toutes ses promesses avec son lot de données d'études cliniques susceptibles de changer la pratique quotidienne, mais aussi les avancées en recherche fondamentale avec notamment cette remarquable étude établissant le lien entre la pollution atmosphérique et la survenue de cancers du poumon chez des sujets non fumeurs.

Vous n'y étiez pas, qu'à cela ne tienne, *Semper Luxembourg* vous proposera dans son numéro de décembre, un résumé des temps forts du congrès, présenté lors de la 10<sup>e</sup> édition du Post ESMO Belux, organisé à l'initiative de la BSMO (*Belgian Society for Medical Oncology*). Une initiative qui remporte depuis de nombreuses années un réel succès, en raison de la qualité des interventions proposées.

Pour cette édition qui s'est tenue à La Grande Abbaye de la Ramée à Joazeux (Belgique), les oncologues luxembourgeois étaient une fois de plus brillamment représentés parmi les orateurs, grâce aux interventions de Caroline Duhem et de Guy Berchem.

## Chapeau bas, Philippe Lambert!

Cela fait plusieurs années que nous pouvons constater la grande réussite du Post ESMO Belux. Certes en raison de la teneur scientifique de ce congrès «comme si vous y étiez... mais dans votre langue», mais aussi grâce au travail d'organisation de notre collègue Philippe Lambert (Pharma-Consult), bien connu des médecins luxembourgeois depuis de nombreuses années.

Nous le savons: l'organisation de réunions et de congrès est une mission passionnante, mais qui nécessite beaucoup de rigueur et de professionnalisme. Qu'il nous soit donc permis



Philippe Lambert, le Dr Joëlle Collignon et le Dr Caroline Duhem, tout sourires au terme d'une matinée bien remplie.

ici, pour les 10 ans du Post ESMO Belux, de mettre à l'honneur l'équipe à l'oeuvre dans l'ombre. ■

*Drs Claude Bieva & Eric Mertens  
Pour Semper Luxembourg*

A lire dans notre prochain numéro, les plus importantes communications de l'ESMO 2022, les approches innovantes et les ESMO guidelines:

- Cancer du sein
- Cancers gynécologiques
- Sarcomes
- Cancer du poumon
- Urologie
- Pathologies ORL
- Cancers digestifs...





# Val Thorens ouvre un complexe de sport et de bien-être: Le Board

*Une première à 2.300 mètres d'altitude: un centre de loisirs, un espace événementiel et une gare routière au même endroit. Surprendre les amateurs de sports d'hiver, les familles et les professionnels du monde de l'entreprise? Un jeu d'enfant pour Val Thorens!*

La célèbre station de ski avec la plus longue saison de ski ouvre, le 1<sup>er</sup> décembre, *Le Board*, un tout nouveau complexe de sport et de bien-être. Depuis le toit caractéristique en forme de snowboard, vous aurez une vue imprenable sur les Alpes. À l'intérieur, des salles de conférence ultramodernes, des espaces sportifs et un parc aquatique vous permettront de vous détendre.

## Nouveau bâtiment adapté au skieur moderne

Après 2 ans de travaux, le nouveau hotspot au cœur de Val Thorens est prêt. *Le Board* est devenu un projet innovant et ambitieux, avec 17.000 m<sup>2</sup> d'espace pour les sports, les jeux et les événements. L'intégration d'une gare routière, avec dépôt de bagages et une zone de réception agréable pour aider les voyageurs à se rendre à leur hébergement en douceur, est tout à fait unique. Le nouveau bâtiment, conçu de manière durable, représente un investissement d'environ 40 millions d'euros.

«*Le Board offre un confort contemporain pour un large public*», déclare Marc Hudry, directeur de la Sogevab, l'organisme qui gère les centres de sports et de loisirs dans la Vallée des Belleville, où se situe Val Thorens. «*Les travaux n'ont pas toujours été évidents à cette altitude, mais nous sommes extrêmement satisfaits du résultat. Le Board offre de nombreuses possibilités de loisirs et d'événements adaptés au skieur moderne. Un concert, un cinéma en plein air ou un village de Noël pour 3.000 personnes sur le toit? C'est possible. Vous ne manquerez pas d'inspiration non plus à l'intérieur du bâtiment, avec près de 14.000 m<sup>2</sup> de sports, de jeux et d'activités aquatiques, ainsi que des salles polyvalentes pour l'organisation d'événements publics ou interentreprises. Le début de la saison d'hiver s'annonce déjà prometteur!*».

## Du parc aquatique à l'amphithéâtre avec vue sur les montagnes

En 50 ans, Val Thorens est devenue l'une des stations de sports d'hiver



les plus populaires au monde, comme en témoignent ses 7 titres de «meilleure station de ski du monde» depuis 2013.

Chaque année, 1,9 million de sportifs descendent sur les 150 km de pistes, principalement des Français (27%), des Britanniques (23%), des Néerlandais (13%) et des Belges (8%). En tant que station de ski la plus haute d'Europe, avec la plus longue saison de ski ininterrompue (cette année du 19



novembre 2022 au 8 mai 2023), Val Thorens peut se targuer de pas mal d'atouts: 80% de domaine skiable au-dessus de 2.300 mètres, une moyenne de 6 mètres de neige par hiver et des remontées mécaniques et téléphériques ultramodernes qui vous emmènent jusqu'à 3.200 mètres d'altitude. *Le Board* complète maintenant l'offre de confort.

En plus du toit en forme de snowboard à l'extérieur (3.205 m<sup>2</sup>), à l'intérieur (13.795 m<sup>2</sup>) *Le Board* vous permet de vous faire plaisir :

- Un parc aquatique de 1.000 m<sup>2</sup> comprenant une piscine ludique avec cascades d'eau, banquettes immergées, jets massants, lits bouil-

lonnants et 2 couloirs de nage de 20 m. Une zone wellness et bien-être avec 2 bassins balnéothérapie, 3 saunas, 1 hammam, puit d'eau froide et fontaine à neige, tisanderie, salles de repos et 10 cabines de soins pour les massages et les traitements corporels.

- L'Arena, un espace polyvalent de 1.385 m<sup>2</sup>, peut accueillir jusqu'à 3.000 personnes, tant pour des entraînements et des initiations sportives (volley-ball, basket-ball, hand-ball, tennis de table, badminton...) que pour des événements musicaux, culturels et professionnels.
- 5 salles de fitness et de musculation équipées des dernières machines

pour le cardio et la musculation et de tout le matériel nécessaire à la préparation physique.

- Un parc de loisirs avec 3 zones pour des activités différentes selon l'âge des enfants : de 6 grands trampolines à une zone de jeux pour les plus jeunes en passant par une aire de jeux géante avec toboggans et ponts de cordes.
- Un espace de séminaire professionnel avec des salles de conférence, un amphithéâtre de 446 places, l'Arena pouvant accueillir de 1.800 à 3.000 personnes, 12 salles de réunion, un espace lounge et un accès à la terrasse surplombant les montagnes. ■





## Soirée DJ

### Génération 90

«*Ecoute c'est DJ Mast!!!*»: une véritable référence des dancefloors, 1.000 dates officielles dans toute la France, mais aussi à l'étranger, un des DJ français les plus sollicités avec des programmations de ses remixes sur les radios nationales NRJ, Fun radio ou Skyrock.

5<sup>ème</sup> au classement TOP 100 DJ Musicboxlive France en 2017, DJ Mast enflamme toutes les salles où il se produit et il vient mixer au CHAPITO! Technique irréprochable, style personnel, programmation musicale dynamique et variée, les qualificatifs sont vraiment dithyrambiques.

Trophée de Diamant au *Festnight 2018*, sa tournée connaît toujours un énorme succès. Il est déjà passé au CHAPITO en début d'année et remet le couvert pour cette fin d'année. Avec DJ Mast aux platines, vous passerez une soirée des plus branchées! Ça fait du bien de se défouler un peu.

**Samedi 17 décembre 2022 au CHAPITO du Casino 2000 de Mondorf-les-Bains - [www.casino2000.lu](http://www.casino2000.lu)**

## Sport

### Sport pour tous

La Ville de Luxembourg propose tout un programme de cours de sport et de remise en forme destinés aux jeunes, adultes et aînés, appelé « Sports pour tous ». Ces cours dirigés par des moniteurs qualifiés du Service Sports sont conçus de manière évolutive afin de tenir compte des aptitudes physiques individuelles des participants. Bouger, se défouler et s'amuser en groupe, voilà les piliers d'une amélioration des capacités physiques, de la condition générale et du bien-être personnel.



Cette année, le programme propose plus de 180 cours de sport-loisir, sport-fitness et sport-santé. Les activités se déroulent du lundi au dimanche à travers la ville.

**Retrouvez le programme sur [www.vdl.lu](http://www.vdl.lu)**

## Nouveauté

### Les dîners dans le noir au Novotel Kirchberg...

Avec plus de 2 millions de visiteurs à travers le monde depuis 2004, *Dans le Noir?* est un succès planétaire. Présent dans 7 pays et 11 villes dont, Paris, Londres, Madrid, Bordeaux, Bruxelles, Strasbourg ou encore Toulouse, le concept inclusif du groupe éponyme «Dans le Noir?» a ouvert ses portes à Luxembourg le 10 novembre 2022 en partenariat avec le Novotel Luxembourg Kirchberg.

L'expérience des dîners *dans le noir* est ouverte au public trois soirs par semaine, du jeudi au samedi à partir de 19h30. Les convives dégustent un menu 100% surprise avec une formule entrée, plat, dessert avec ou sans accord mets et vins. Ils sont servis et guidés par une équipe de guides déficients visuels pour vivre une expérience unique, un moment riche en partage et en questionnements, notamment sur leur perception du goût ou leur relation aux autres.

***Dans le Noir? Luxembourg Restaurant Novotel Kirchberg - 6 Rue du Fort Niedergruenewald L-2226 Luxembourg - <https://luxembourg.danslenoir.com/reserver-luxembourg.html>***



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Ganirelix Gedeon Richter 0,25 mg/0,5 mL, solution injectable en seringue préremplie. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque seringue préremplie contient 0,25 mg de ganirélix dans 0,5 mL de solution aqueuse. La substance active, le ganirélix (DCI), est un décapeptide synthétique doté d'une haute activité antagoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). Les acides aminés en position 1, 2, 3, 6, 8 et 10 du décapeptide naturel GnRH ont été substitués, donnant le N-Ac-D-Na(2), D-pClPhe<sup>2</sup>, D-Pal(3)<sup>3</sup>, D-hArg(Et2)<sup>4</sup>, L-hArg(Et2)<sup>5</sup>, D-Ala<sup>10</sup>-GnRH d'un poids moléculaire de 1570,4. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable (injection). Solution limpide et incolore, avec un pH de 4,8-5,2 et une osmolarité de 260-300 mOsm/kg. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Ganirelix Gedeon Richter est indiqué dans la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Dans les études cliniques, le ganirélix a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante (FSH) humaine recombinante ou la corifollitropine alfa, stimulant folliculaire à action prolongée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Ganirelix Gedeon Richter ne doit être prescrit que par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de l'infertilité. **Posologie:** Le ganirélix est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ova-

riatrique n'est pas justifiée. **Mode d'administration:** Ganirelix Gedeon Richter doit être administré par voie sous-cutanée, de préférence dans la cuisse. Pour éviter une lipodystrophie, le site d'injection doit être changé d'une injection à l'autre. La patiente ou son partenaire, peuvent réaliser eux-mêmes les injections de Ganirelix Gedeon Richter, à condition qu'ils aient été convenablement formés et qu'ils aient accès à un avis compétent. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH. Altération modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique. Grossesse ou allaitement. **EFFETS INDÉSIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** ci-dessous sont présentés tous les effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les femmes traitées par ganirélix en association avec la FSHrec pour la stimulation ovarienne. Des effets indésirables similaires sont attendus avec le ganirélix utilisé en association avec la corifollitropine alfa pour la stimulation ovarienne. Les effets indésirables sont classés conformément à la classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100). La fréquence des réactions d'hypersensibilité (très rare, < 1/10 000) est issue de l'expérience post-commercialisation. **Affections du système immunitaire:** Très rare: Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, gonflement du visage, dyspnée, anaphylaxie [y compris choc anaphylactique], angio-œdème et urticaire). Aggravation d'un eczéma préexistant<sup>2</sup>. **Affections du système nerveux:** Peu fréquent: Céphalées. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: Nausées. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Très fréquent: Réaction cutanée locale au site d'injection (principalement rougeur, avec ou sans gonflement)<sup>3</sup>. Peu fréquent: Malaises. <sup>1</sup> Des cas ont été rapportés, dès la première dose, chez des patients recevant le ganirélix. <sup>2</sup> Rapporté chez un sujet après la première dose de ganirélix. <sup>3</sup> Dans les études cliniques, une heure après l'injection, 12 % des patientes traitées par ganirélix et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenant au moins une fois par cycle de traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration. **Description d'une sélection d'effets indésirables:** Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHSO, grossesse ectopique et avortement spontané. **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 : [La Belgique](#) : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be); e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be). [Le Luxembourg](#) : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de

PRIX PUBLIC	
Boîte de 1	€ 39,16
Boîte de 6	€ 192,40

rienne contrôlée par la FSH ou la corifollitropine alfa peut commencer au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> jour des règles. Ganirelix Gedeon Richter (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 5<sup>e</sup> ou le 6<sup>e</sup> jour de l'administration de FSH ou le 5<sup>e</sup> ou le 6<sup>e</sup> jour suivant l'administration de la corifollitropine alfa. Le jour d'instauration du traitement par ganirélix est déterminé en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant. Le début du traitement par ganirélix peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par ganirélix au 5<sup>e</sup> ou au 6<sup>e</sup> jour de la stimulation. Ganirélix et la FSH doivent être administrés approximativement au même moment. Cependant, ces médicaments ne doivent pas être mélangés et des sites d'injection différents doivent être utilisés. Les ajustements de dose de FSH doivent être basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant. Le traitement quotidien par ganirélix doit être poursuivi jusqu'au jour d'obtention d'un nombre suffisant de follicules de taille adéquate. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG). **Moment de la dernière injection:** En raison de la demi-vie du ganirélix, le délai entre deux injections de Ganirelix, ainsi que celui entre la dernière injection de ganirélix et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 heures ; dans le cas contraire, un pic prématuré de LH risque de survenir. Par conséquent, lorsque ganirélix est injecté au cours de la matinée, le traitement par ganirélix doit être poursuivi pendant toute la période du traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation. Lorsque ganirélix est injecté au cours de l'après-midi, la dernière injection de ganirélix doit être effectuée dans l'après-midi, la veille du jour de déclenchement de l'ovulation. Ganirélix s'est avéré sûr et efficace chez les femmes ayant eu plusieurs cycles de traitement. Le besoin d'un soutien de la phase lutéale pendant les cycles sous ganirelix n'a pas été étudié. Dans les études cliniques, le soutien de la phase lutéale a été effectué selon les pratiques habituelles du centre d'étude ou selon le protocole clinique. **Populations particulières: Insuffisance rénale:** Les sujets présentant une insuffisance rénale n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'existe pas de données sur l'utilisation du ganirélix chez ces sujets. Par conséquent, l'utilisation de Ganirelix est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. **Insuffisance hépatique:** Les sujets présentant une insuffisance hépatique n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'existe pas de données sur l'utilisation du ganirélix chez ces sujets. Par conséquent, l'utilisation de ganirélix est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. **Population pédiatrique:** L'utilisation de Ganirelix Gedeon Richter dans la population



**Vous savez quand vous êtes entre de bonnes mains**

- La molécule que vous connaissez déjà
  - Identique à l'acétate de ganirélix "original"<sup>1,2</sup>
- Un profil de sécurité établi<sup>1,3,4</sup>
  - Confirmé par plus de **20 ans d'expérience** et des études en situation réelle<sup>1,3,4</sup>
- Conçu pour améliorer l'expérience de la patiente<sup>1,5</sup>
  - Solution injectable contenue dans une **seringue préremplie** (0,25 mg/0,5 mL)
  - **Aiguille fine** de Gauge 29
  - **1 injection par jour**
  - **2 tailles d'emballage:** boîte de 1 et 6 seringues
  - **Sans latex**



*Like you, we're focused on delivery*

Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 ; e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr); ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 ; e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Link pour le formulaire : <https://quichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.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/1/22/1658/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 07/2022.

**Références:** 1. RCP Ganirelix Gedeon Richter, latest approved version. 2. RCP Orgalutran®, latest approved version. 3. Orgalutran® EPAR Summary for the public 2011. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orgalutran>. Accessed June 2022. 4. Bonduelle M, et al. Hum Reprod. 2010;25(6):1433-1440. 5. Gill HS, Prausnitz MR. J Diabetes Sci Technol. 2007;1(5):725-729

KEDP/DAETNA/LUX, date of creation 09/2022. E.R.: Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden

# TDA/H de l'enfance à l'âge adulte

Le symposium «TDA/H de l'enfance à l'âge adulte», organisé par la Clinique de l'Attention de la Rehaklinik en date du 20 octobre 2022, a connu un franc succès. Le TDA/H (trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité) représente l'une des affections psychiatriques les plus courantes chez les enfants et les adultes. Mais il est souvent mal compris. L'objectif du mois de sensibilisation au TDAH est de corriger ces malentendus et de mettre en lumière les expériences partagées de la communauté du TDAH.

Le TDA/H représente l'une des affections psychiatriques les plus courantes chez les enfants et nous savons maintenant qu'il persiste à l'âge adulte avec une prévalence mondiale estimée entre 2,5 et 5%. Le TDA/H constitue un problème social et de santé publique majeur. Alors que nous connaissons les bénéfices d'un diagnostic précoce et de la prise en charge en tant que tels, le TDA/H reste sous-diagnostiqué et sous-traité dans la population adulte en général et encore plus dans les services psychiatriques. Un des principaux objectifs du projet de la Clinique de l'Attention, qui a débuté récemment à Ettelbruck, est notamment d'offrir une évaluation (diagnostic différentiel) et un traitement ambulatoire spécifique pour adultes, selon les recommandations des guides internationaux reconnus.

## Clinique de l'Attention

Comme l'a souligné le Dr Mark Ritzen (directeur général et médical de la Rehaklinik, médecin-spécialiste en psychiatrie) lors de son allocution, les

comorbidités psychiatriques [troubles liés à l'usage de substances psychoactives (30-80%), addictions, troubles affectifs et de personnalité, etc.] sont généralement la règle chez les personnes touchées par un TDA/H.

Face à ce constat et compte tenu de la demande grandissante au Luxembourg, la Rehaklinik, étant un hôpital spécialisé en réhabilitation psychiatrique bénéficiant d'une vaste expérience, que ce soit en milieu ambulatoire, hospitalier ou pénitentiaire, a initié le projet de la Clinique de l'Attention en 2021.

Dans ce contexte, le Dr Louise Carton (médecin-spécialiste en psychiatrie), a mis un accent particulier sur le traitement médicamenteux chez l'adulte touché par un TDA/H, notamment en présence de comorbidités psychiatriques, comme l'addiction, les troubles bipolaires ou alimentaires. Ensuite ont été discutées les questions pratiques fréquemment liées au traitement par psychostimulants pharmacologique dans le TDA/H chez l'adulte.

«Le TDA/H est associé à toute une gamme de résultats indésirables, qui ont non seulement un impact sur le patient lui-même, mais aussi sur la société en général.»



Dr Sandra Kooij (médecin-spécialiste en psychiatrie, professeur avec spécialisation du TDA/H adulte et Fondatrice du European Network Adult ADHD).

## Troubles du sommeil

Fort des expériences partagées avec les experts internationaux, le symposium s'est adressé en premier lieu à un public professionnel averti. Devant une salle comble, le Dr Sandra Kooij (médecin-spécialiste en psychiatrie, professeur avec spécialisation du TDA/H adulte et Fondatrice du European Network Adult ADHD), a mis un accent plus particulier sur les troubles du sommeil, qui sont significativement plus fréquents et plus sévères chez les sujets diagnostiqués avec un TDA/H. Après avoir étalé les troubles du sommeil le plus souvent associés, ainsi que leur lien avec d'autres maladies, comme l'obésité, le Dr Kooij a donné des conseils pratiques de remédiation et résumé les dernières constatations et recherches en la matière.

En guise de conclusion, Estelle Thilgen, neuropsychologue et coordinatrice de la Clinique de l'Attention, a souligné l'importance de la continuité de la prise en charge de personnes touchées par un TDA/H après l'adolescence; prise en charge qui fait encore trop souvent défaut.



(de g. à dr.) Dr Sandra Kooij; Cordula Neuhaus (psychologue diplômée et pédagogue curative; psychothérapeute pour enfants et adolescents); Dr Mark Ritzen; Estelle Thilgen, (neuropsychologue et coordinatrice de la Clinique de l'Attention).



Dr Mark Ritzen (directeur général et médical de la Rehaklinik, médecin-spécialiste en psychiatrie).

Pourtant, il a été constaté que le TDA/H est associé à toute une gamme de résultats indésirables, qui ont non seulement un impact sur le patient lui-même, mais aussi sur la société en général, dont le décrochage scolaire et le sous-emploi, les accidents en général et de la route, les difficultés relationnelles, taux de mortalité et

morbidité excessive (maladies cardio-métaboliques, auto-immunes ou neurologiques).

En revanche, une méta-analyse de plus de 350 études (Shaw et al BMC Médecine 2012) souligne l'impact positif de la prise en charge du TDA/H dans plusieurs domaines fonctionnels, per-

mettant ainsi d'en réduire les conséquences socio-économiques néfastes. En outre, il faut savoir que le TDA/H est un trouble neuro-développemental dont le fonctionnement atypique n'apporte pas uniquement des problèmes.

Ce fonctionnement cache également une panoplie de qualités atypiques comme la créativité (créatif et spontané aussi dans la résolution de problèmes), la persévérance et une énergie incroyable remplies d'idées innovantes.

La création de la Clinique de l'Attention au sein de la Rehaklinik, visant non seulement l'optimisation de la qualité de vie et l'amélioration des comorbidités, mais également la promotion du potentiel des personnes concernées, prend ainsi tout son sens. ■

**Plus d'informations sur [www.attention.lu](http://www.attention.lu)**

Source:  
Communiqué de la Rehaklinik du Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique (CHNP)

## La Rehaklinik

La Rehaklinik est l'une des trois entités du CHNP (Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique) à Ettelbruck. Il s'agit aujourd'hui d'un hôpital spécialisé en réhabilitation psychiatrique, qui dispose de 247 lits hospitaliers.

Elle est organisée en quatre filières de soins: psychiatrie générale, psychiatrie juvénile, psychiatrie socio-judiciaire et addictologie. À côté de la prise en charge stationnaire en milieu hospitalier, la Rehaklinik propose également une large offre en ambulatoire, dont des consultations psychiatriques et psychothérapeutiques, un hôpital de jour, un service de soins psychiatriques à domicile (SPAD), ainsi qu'un centre d'information, de consultation et de prise en charge ambulatoire spécialisé dans l'addiction (Centre ÄDDI-C).

L'offre thérapeutique de la Rehaklinik se base sur une approche bio-psycho-sociale multidimensionnelle axée sur des résultats scientifiques modernes et basée sur une expérience de longue date. Cette approche est réalisée par des équipes pluridisciplinaires et multilingues. Les patients et leurs proches sont impliqués dans le processus thérapeutique en tenant compte de leurs besoins, valeurs et droits.

## NOVEMBRE 2022

**Du mercredi 23 novembre à 09h00  
au jeudi 24 novembre à 17h00  
EST-CE ENCORE SAIN? RADICALISATION  
ET SANTÉ MENTALE**

Lieu: IFEN - Belval, 3 et 5 avenue de la Fonte, L-4364 Esch-sur-Alzette

Info: [www.cesas.lu](http://www.cesas.lu) / [www.respect.lu](http://www.respect.lu)

**Mercredi 23 novembre à partir de 18h30  
XXIV<sup>ème</sup> COLLOQUE LUXEMBOURGEOIS  
DE RYTHMOLOGIE**

Orateur: Prof. Haran Burri, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève

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

Info: [www.slcardio.lu](http://www.slcardio.lu)

**Vendredi 25 novembre de 08h00 à 16h15  
JOURNÉE AIDES-SOIGNANTS:  
"L'AIDE-SOIGNANT, UNE FONCTION  
ESSENTIELLE, DANS LES SOINS!"**

Orateurs: Danielle Collas, Marielle Deotto, Anthony Ducrocq, Antonio Rodrigues, Nelia Dos Santos Carvalho, Sonia De Jesus Marques, Susana Santos Loureiro Edite, Lidon Haxha; Aide-Soignants Centre Hospitalier de Luxembourg; Dominique Le pestipon, Cadre de santé; Jacques Reitz, ancien coordinateur dans la réforme de la formation professionnelle; Christiane Steffen, Psychologue; Annie Piron et Pascale Bauwens, Clowns relationnels; Peggy Klees, LTPS

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

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



**Mardi 29 novembre de 08h00 à 12h00  
FORMATION PETITE ENFANCE - DE ET LU**

Thème: Lorsque les professionnel.le.s abordent les questions de santé affective et sexuelle avec les parents

Lieu: En ligne

Info: [www.cesas.lu](http://www.cesas.lu)

Note: Possibilité d'interprétation en FR sur demande

**Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ?** Envoyez toutes les informations sans plus attendre à: [agenda@semper.lu](mailto:agenda@semper.lu)

**Mercredi 30 novembre à partir de 19h30**



**LAST MINUTE**

(VOIR EN PAGE 3)

## DÉCEMBRE 2022

**Mardi 6 décembre de 17h00 à 18h00  
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES (HYBRIDE)**

Thème: Therapiebedingte Bewegungsstörungen

Orateur: Prof. Dr Nico Diederich, CHL - Neurologie

Lieu: CHL Centre - Salle R1A,

4 rue Ernest Barblé, 1210 Luxembourg

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



**Mardi 6 décembre de 09h00 à 17h00  
VIE AFFECTIVE ET SEXUALITÉ EN INSTITUTION:  
LES ENJEUX DE DEMAIN**

Orateur: Pr Bruno Py

Lieu: IRTS Lorraine - Amphithéâtre, 41 avenue de la Liberté, 57050 Le Ban Saint Martin, France

Info: [www.cesas.lu](http://www.cesas.lu) / [www.ufep.lu](http://www.ufep.lu)

**Samedi 10 décembre de 08h30 à 13h30  
FORMATION ECU/UCL**

Thème: Approche médico-technique

Orateurs: Pr Halil Yildiz, Pr Sandy Van Nieuwenhove, Pr Marie-Christiane Vekemans, Pr Etienne Danse, Pr Thomas Kirchgiesner

Lieu: Auditoire Université de Luxembourg

Info: [www.alformec.lu](http://www.alformec.lu)



## JANVIER 2023

**Du samedi 14 janvier à 09h00  
au samedi 25 novembre à 17h00  
FORMATION EN SOINS PALLIATIFS  
ET ACCOMPAGNEMENT DE FIN DE VIE  
POUR MÉDECINS GÉNÉRALISTES**

Lieu: Haus Omega, 80 rue de Hamm, 1713 Luxembourg

Modératrice: Dr Hélène Sarramagnan, Service formation Omega 90

Info: [www.alformec.lu](http://www.alformec.lu) / [www.omega90.lu](http://www.omega90.lu)



taltz™  
(ixekizumab)



olumiant®  
(baricitinib) tablets

# 4 MILLIARDS DE DOSES POUR L'UE...

ON POURRA PEUT-ÊTRE  
DEALER DU GAZ  
AVEC VLADIMIR...



N°151 NOVEMBRE 2022  
**Semper**  
LUXEMBOURG



**Directeur général**  
Dr Eric Mertens  
dmertens@dsb.lu

**Secrétaire de rédaction**  
Françoise Moitroux  
fmoitroux@dsb.lu

**Directrice artistique**  
Nathalie Ruykens  
nruykens@dsb.lu

**Chargée de communication**  
Sandrine Stauner-Facques  
sstauer@dsb.lu

**Photographes Semper**  
Michel Brumat, Dominique Gaul

**Ont collaboré à ce numéro**  
Dr A.M. Bilas, Dr I. Catala, C. Hadrien,  
Dr H. Kugener, A. Mertens, 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](http://www.dsb.lu)

**dsb**  
communication

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



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

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **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 être envisagé. **Contre-indications:** 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  $< 1 \times 10^9$  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  $< 0,5 \times 10^9$  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 revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique:** Paramètres lipidiques **Action:** Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Recommandation de surveillance:** 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie.

**Populations particulières**  
**Personnes âgées 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]  $\geq 60$  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. **Effets indésirables** Infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grosseesse (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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/1000$ ,  $< 1/10000$ ,  $< 1/100000$ ). **Tableau 2: Effets indésirables Infections et infestations** **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures **Fréquence:** Fréquent **Effet indésirable:** Zona, Pneumonie **Fréquence:** Peu fréquent **Affections hématologiques et du système lymphatique** **Effet indésirable:** Lymphopénie **Fréquence:** Fréquent **Effet indésirable:** Troubles du métabolisme et de la nutrition **Effet indésirable:** Hypocholestérolémie **Fréquence:** Peu fréquent **Affections du système nerveux** **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses **Fréquence:** Fréquent **Affections gastro-intestinales** **Effet indésirable:** Nausées **Fréquence:** Fréquent **Investigations** **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang **Fréquence:** Peu fréquent **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. A 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. A 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 16,3 %, 31 % et 24 % 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 181 % 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 231 % 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 10 % 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 14 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 10 % 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 le groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves était de 1,7 %, contre 2,2 % dans le groupe placebo correspondant. **Infections opportunistes (hors TB)** Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 %, de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III sur la polyarthrite rhumatoïde (2 267 patients) était de 0,1 par 100 PAE. **Nausées** Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. **Créatine phosphokinase** Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. A 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

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

## Maintenant remboursé

# Traitement de RCH en toute simplicité

**Inhibiteur préférentiel de JAK1<sup>1</sup>**

**Efficacité rapide\* et maintenue<sup>1,2</sup>**

**1x/jour Voie orale<sup>1</sup>**

**Profil de tolérance démontré<sup>#1</sup>**

**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.<sup>1</sup>**

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 Gallié 5/03, B-1210 Bruxelles ou Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: <http://www.notifieruneffetindesirable.be>, e-mail: [zdfr@afmps.be](mailto:zdfr@afmps.be). **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos NV, General de Wittelaan 111A3, 2800 Mechelen, Belgium **Numéros d'autorisation de mise sur le marché:** EU/11/2014/001-002-003-004. **Mode de délivrance:** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 06/2022. <sup>1</sup>Diminution du score partiel de Mayo et des niveaux de CRP par rapport aux valeurs de base de la semaine 2 <sup>2</sup>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 (UVI, 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-UJ-CY-202208-00010 - 08/2022

# XELJANZ<sup>®</sup>



[tofacitinib citrate]