N°156 - AVRIL 2023

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

MALADIES RARES
Succès, développements et attentes

Quelles urgences hypertensives traiter au cabinet?

Update
Prise en charge de l'amylose hATTR

Cas clinique:
Le syndrome de renutrition inappropriée

PROFESSION

Les services eSanté au coeur de l'écosystème

RECHERCHE
Monitoring des études cliniques

EVASION
De Namur à Rochefort

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE
Maisonneuve et son urétrotome

Galápagos

Jyseleca® filgotinib

LU-JY-202112-00002

Vyndaqel® 20 mg
Vyndaqel® 61 mg
Hospital use only

Vyndaqel®

(tafamidis meglumine) **20 mg for ATTR-PN**

(tafamidis) **61 mg for ATTR-CM**

Oral once-daily

VYNDAQEL[1-4*†]

THE ONLY REIMBURSED TREATMENT FOR BOTH INDICATIONS[4]

for ATTR-CM patients in NYHA class I or II as start of treatment
for ATTR-PN patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy

20 mg for the treatment of stage 1 ATTR-PN

61 mg for the treatment of ATTR-CM

Proven reduction in disease progression in neurologic impairment in both **VAL30MET** and **NON-VAL30MET patients**.[11,12]

Early diagnosis and treatment of ATTR-CM can prolong your patient's life.[5-8]

Learn about the long-term clinical data at www.pfizerpro.be

Pfizer Rare Disease

Please consult the SmPC for information related to the safety of this product.

Capsules shown are not actual size. *A single VYNDAQEL 61-mg capsule is bioequivalent to VYNDAQEL (tafamidis meglumine) 80 mg (four 20-mg capsules) and is not interchangeable on a per-mg basis.[4,11] †VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg and VYNDAQEL (tafamidis meglumine) 80 mg are indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy. VYNDAQEL (tafamidis meglumine)20 mg is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment.[4] ‡Measured by an increase in NIS-LL <2 points from baseline at month 18. NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) assesses muscle weakness, reflexes, and sensation in lower limbs, which are most affected in early-stage ATTR-PN.[9] §Primary analysis determined by the Finkelstein-Schoenfeld method, a hierarchical combination of both components, prioritizing all-cause mortality.[1] ¶Heart transplantation, combined heart and liver transplantation, and cardiac mechanical assist device implantation were treated as equivalent to death in this analysis.[1] #Analysis not adjusted for multiplicity.[1] ^The components of the primary analysis, all-cause mortality and CV-related hospitalizations, were evaluated individually. All-cause mortality was analyzed with the use of a Cox proportional hazards model, with treatment and the stratification factors treated as covariates. The CV-related hospitalization analysis was based on a Poisson regression model with treatment, transthyretin (TTR) status (hereditary and wild-type), New York Heart Association (NYHA) baseline class (NYHA classes I and II combined versus NYHA class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA baseline classification interaction terms as factors.[1] ATTR=transthyretin amyloidosis; ATTR-CM=transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN=transthyretin amyloid polyneuropathy; CV=cardiovascular.

References: 1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689 **2.** Barroso FA, Judge DP, Ebede B, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid.* 2017;24(3):194-204. doi:10.1080/13506129.2017.1357545 **3.** Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, et al. Evaluation of mortality during long-term treatment with tafamidis for transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: clinical trial results up to 8.5 years. *Neurol Ther.* 2020;9(1):105-115. doi:10.1007/s40120-020-00180-w **4.** VYNDAQEL [summary of product characteristics]. Bruxelles, Belgium: Pfizer Europe MA EEIG; 2020. **5.** Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J.* 2013;34(7):520-528. doi:10.1093/eurheartj/ehs123 **6.** Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31. doi:10.1186/1750-1172-8-31 **7.** Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid.* 2015;22(2):123-131. doi:10.3109/13506129.2015.1019610 **8.** Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022;15:e008193. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193 **9.** Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2012;79(8):785-792. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661eb1 **10.** Maurer MS, Mann DL. The tafamidis drug development program: a translational triumph. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(6):871-873. doi:10.1016/j.jacbts.2018.10.001 **11.** Lockwood PA, Le VH, O'Gorman MT, et al. The bioequivalence of tafamidis 61-mg free acid capsules and tafamidis meglumine 4 x 20-mg capsules in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(7):849-854. doi:10.1002/cpdd.789. **12.** Gundapaneni BK, Sultan MB, Keohane DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neurol. 2018;25(3):464-468. doi:10.1111/ene.13510. **13.** Clinical Study Report for Protocol Fx-1A-201. New York, NY: Pfi zer Inc.; May 2011.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Vyndaqel 20 mg soft capsules. Vyndaqel 61 mg soft capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**: *Vyndaqel 20 mg*: Each soft capsule contains 20 mg of micronized tafamidis meglumine equivalent to 12.2 mg tafamidis. *Vyndaqel 61 mg:* Each soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis. Excipients with known effect: Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E 420). **PHARMACEUTICAL FORM**: Soft capsule. *Vyndaqel 20 mg*: Yellow, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule imprinted with "VYN 20" in red. *Vyndaqel 61 mg:* Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with "VYN 61" in white. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** *Vyndaqel 20 mg*: Vyndaqel is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment. *Vyndaqel 61 mg:* Vyndaqel is indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). **Posology and method of administration**: *Vyndaqel 20 mg*: Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy (ATTR-PN). *Vyndaqel 61 mg:* Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wild-type or hereditary. Posology: *Vyndaqel 20 mg*: The recommended dose of tafamidis meglumine is 20 mg orally once daily. *Vyndaqel 61 mg*: The recommended dose is one capsule of Vyndaqel 61 mg (tafamidis) orally once daily. Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. *Vyndaqel 61 mg*: Vyndaqel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV. *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* If vomiting occurs after dosing, and the intact Vyndaqel capsule is identified, then an additional dose of Vyndaqel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of dosing the next day as usual. Special populations: *Elderly:* No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years). *Hepatic and renal impairment*: No dosage adjustment is required for patients with renal or mild and moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis and tafamidis meglumine have not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended. *Paediatric population:* There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population. Method of administration: Oral use. The soft capsules should be swallowed whole and not crushed or cut**.** Vyndaqel may be taken with or without food. **Contraindications**: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. **Special warnings and precautions for use:** Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking tafamidis or tafamidis meglumine and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis or tafamidis meglumine. *Vyndaqel 20 mg*: Tafamidis meglumine should be added to the standard of care for the treatment of patients with ATTR-PN. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for liver transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis meglumine post-liver transplantation, tafamidis meglumine should be discontinued in patients who undergo liver transplantation. *Vyndaqel 61 mg*: Tafamidis should be added to the standard of care for the treatment of patients with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis in organ transplantation, tafamidis should be discontinued in patients who undergo organ transplantation. Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur (see "Undesirable effects"). *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* These medicinal products contain no more than 44 mg sorbitol in each capsule. Sorbitol is a source of fructose. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**: In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. *In vitro* tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) with IC50=1.16 µM and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib). In a clinical study in healthy participants, the exposure of the BCRP substrate rosuvastatin increased approximately 2-fold following multiple doses of 61 mg tafamidis daily dosing. Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with IC50=2.9 µM and IC50=2.36 µM, respectively, and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Based on *in vitro* data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1.25 for the tafamidis meglumine 20 mg dose or 61 mg/day tafamidis dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions. No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis or tafamidis meglumine. Laboratory test abnormality: Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from transthyretin (TTR) due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed. **Undesirable effects**: *Vyndaqel 20 mg*: Summary of the safety profile: The overall clinical data reflect exposure of 127 patients with ATTR-PN to 20 mg of tafamidis meglumine administered daily for an average of 538 days (ranging from 15 to 994 days). The adverse reactions were generally mild or moderate in severity. List of adverse reactions: Adverse reactions are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Very common (≥1/10). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Adverse reactions reported from the clinical programme in the list below reflect the rates at which they occurred in the Phase 3, double-blind, placebo-controlled study (Fx-005). **Infections and infestations:** Very Common: Urinary tract infection, Vaginal infection. **Gastrointestinal disorders:** Very Common: Diarrhoea, Upper abdominal pain. *Vyndaqel 61 mg*: Summary of the safety profile: The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebo-controlled trial in patients diagnosed with ATTR-CM. The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo. The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence [8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established. Safety data for 61 mg tafamidis are available from an open-label long-term follow-up study. List of adverse reactions: Adverse events are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Frequently (≥1/100). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The adverse events in the list below are from cumulative clinical data in ATTR-CM participants. **Gastrointestinal disorders:** Common: Diarrhoea. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Rash, Pruritus. 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 Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, PO Box 97 - B-1000 Brussels Madou (Website: www.notifieruneffetindesirable.be; E-mail: adr@afmps.be). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**: *Vyndaqel 20 mg*: EU/1/11/717/001, EU/1/11/717/002. *Vyndaqel 61 mg*: EU/1/11/717/003, EU/1/11/717/004. **Delivery**: On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT**: 02/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/

230162 - February 2023

Edito

Eloge de la curiosité

Comme annoncé dans notre dernière édition, *Semper Luxembourg* fait en ce mois d'avril la part belle aux maladies rares, et montre comment le Luxembourg peut s'inscrire dans des réseaux internationaux. On y voit la place prépondérante prise aujourd'hui par les analyses du génome total et par les bilans génétiques. Le médecin généticien, écrivons-nous, est par définition un spécialiste en maladies rares. Mais c'est également un limier et un fin psychologue dans l'exercice des études familiales et des migrations.

En 2020 fut publié dans le *European Journal of Human Genetics*[1] un article pompeusement intitulé «The genetic history of France». A la lueur de l'analyse génétique de 2.184 individus nés en France, les auteurs y ont identifié 6 clusters génétiques, qui correspondent étroitement aux divisions géographiques, historiques et linguistiques de la France, et contiennent des proportions différentes d'ancêtres des populations de l'âge de pierre et de l'âge de bronze.

En modélisant la relation entre la génétique et la géographie, les auteurs ont pu détecter des barrières aux flux de gènes, correspondant aux principaux fleuves et aux chaînes de montagnes. Ainsi, on y trouve la confirmation que les Bretons conservent des spécificités différentes des autres peuplades de la Gaule… euh, pardon, de la France. Mais bien malin qui pourra identifier un Breton émigré pour être plus attentif à la luxation congénitale de la hanche ou à la très celtique hémochromatose.

…

Edito

…

Le cas de l'amylose cardiaque, également abordé dans ce numéro, s'inscrit dans cette ligne, et nous rappelle combien en médecine connaître l'histoire du patient peut parfois amener le diagnostic sur un plateau. Pas seulement son histoire médicale personnelle, mais l'histoire de sa famille, et dans ce cas l'origine portugaise. Et celle-ci, tout comme les chapeaux ronds des Bretons, ne transparait pas toujours parmi les «Luso-Luxembourgeois» de seconde génération, tellement intégrés dans un pays auquel ils ont tant apporté.

Que ce soit dans le chef du médecin généticien, ou dans celui des spécialistes comme des généralistes, la haute technologie des analyses génomiques reste ainsi intimement dépendante de l'anamnèse personnelle et familiale du patient, base intemporelle de l'orientation diagnostique.

André Maurois a écrit: «*La science? Après tout, qu'est-elle, sinon une longue et systématique curiosité?*» Restons dès lors des scientifiques curieux.

Dr Eric Mertens

Référence:

1. Saint Pierre, A., Giemza, J., Alves, I. *et al.* The genetic history of France. *Eur J Hum Genet* 28, 853–865 (2020).

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

WORLDLINE

Transformez votre smartphone en terminal de paiement

Avec Worldline Tap on Mobile, vos paiements sont mobiles, comme vous !

Acceptation sécurisée des moyens de paiement les plus utilisés

Aucuns frais fixes, ne payez que ce que vous utilisez

Inscription en ligne rapide, acceptez des paiements dans l'heure

Lancez-vous maintenant

worldline.com/merchant-services

Payments to grow your world

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the SmPC for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets / RINVOQ 45 mg prolonged-release tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets: Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg of upadacitinib / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets: Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg of upadacitinib / RINVOQ 45 mg prolonged-release tablets: Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 45 mg of upadacitinib. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Prolonged-release tablet. RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets: Purple 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a15'. RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets: Red 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a30'. RINVOQ 45 mg prolonged-release tablets: Yellow to mottled yellow 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a45'. **Therapeutic indications:** *Rheumatoid arthritis:* RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. *Psoriatic arthritis:* RINVOQ is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more DMARDs. RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. *Axial spondyloarthritis: Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA):* RINVOQ is indicated for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis in adult patients with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI), who have responded inadequately to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Ankylosing spondylitis (AS, radiographic axial spondyloarthritis):* RINVOQ is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy. *Atopic dermatitis:* RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy. *Ulcerative colitis:* RINVOQ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent. **Posology and method of administration:** Treatment with upadacitinib should be initiated and supervised by physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which upadacitinib is indicated. *Posology: Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis:* The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients with axial spondyloarthritis who have shown no clinical response after 16 weeks of treatment. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks. *Atopic dermatitis: Adults:* The recommended dose of upadacitinib is 15 mg or 30 mg once daily based on individual patient presentation. • A dose of 15 mg is recommended for patients at higher risk of venous thromboembolism (VTE), major adverse cardiovascular events (MACE) and malignancy (see section 4.4 of the SmPC). • A dose of 30 mg once daily may be appropriate for patients with high disease burden who are not at higher risk of VTE, MACE and malignancy (see section 4.4 of the SmPC) or patients with an inadequate response to 15 mg once daily. • The lowest effective dose to maintain response should be used. For patients 65 years of age and older, the recommended dose is 15 mg once daily (see section 4.4 of the SmPC). *Adolescents (from 12 to 17 years of age):* The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily for adolescents weighing at least 30 kg. *Concomitant topical therapies:* Upadacitinib can be used with or without topical corticosteroids. Topical calcineurin inhibitors may be used for sensitive areas such as the face, neck, and intertriginous and genital areas. Consideration should be given to discontinuing upadacitinib treatment in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit after 12 weeks of treatment. *Ulcerative colitis: Induction:* The recommended induction dose of upadacitinib is 45 mg once daily for 8 weeks. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit by week 8, upadacitinib 45 mg once daily may be continued for an additional 8 weeks (see sections 4.8 and 5.1 of the SmPC). Upadacitinib should be discontinued in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit by week 16. *Maintenance:* The recommended maintenance dose of upadacitinib is 15 mg or 30 mg once daily based on individual patient presentation: • A dose of 15 mg is recommended for patients at higher risk of VTE, MACE and malignancy (see section 4.4 of the SmPC) • A dose of 30 mg once daily may be appropriate for some patients, such as those with high disease burden or requiring 16week induction treatment who are not at higher risk of VTE, MACE and malignancy (see section 4.4 of the SmPC) or who do not show adequate therapeutic benefit to 15 mg once daily. • The lowest effective dose to maintain response should be used. For patients 65 years of age and older, the recommended dose is 15 mg once daily (see section 4.4 of the SmPC). In patients who have responded to treatment with upadacitinib, corticosteroids may be reduced and/or discontinued in accordance with standard of care. Interactions: For patients with ulcerative colitis receiving strong inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 3A4 (e.g., ketoconazole, clarithromycin), the recommended induction dose is 30 mg once daily and the recommended maintenance dose is 15 mg once daily (see section 4.5 of the SmPC). Dose initiation: Treatment should not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) that is < 0.5 x 10^9 cells/L, an absolute neutrophil count (ANC) that is < 1 x 10^9 cells/L or who have haemoglobin (Hb) levels that are < 8 g/dL (see sections 4.4 and 4.8 of the SmPC). Dose interruption: Treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled. Interruption of dosing may be needed for management of laboratory abnormalities as described in Table 1 of the SmPC. **Table 1** Laboratory measures and monitoring guidance (Laboratory measure/ Action /Monitoring guidance)**:** • *Absolute Neutrophil Count (ANC) /* Treatment should be interrupted if ANC is <1 x 10^9 cells/L and may be restarted once ANC returns above this value / Evaluate at baseline and then no later than 12 weeks after initiation of treatment. Thereafter evaluate according to individual patient management. • *Absolute Lymphocyte Count (ALC) /* Treatment should be interrupted if ALC is < 0.5 x 10^9 cells/L and may be restarted once ALC returns above this value / Evaluate at baseline and then no later than 12 weeks after initiation of treatment. Thereafter evaluate according to individual patient management. • *Haemoglobin (Hb) /* Treatment should be interrupted if Hb is < 8 g/dL and may be restarted once Hb returns above this value / Evaluate at baseline and then no later than 12 weeks after initiation of treatment. Thereafter evaluate according to individual patient management. • *Hepatic transaminases /* Treatment should be temporarily interrupted if drug-induced liver injury is suspected / Evaluate at baseline and thereafter according to routine patient management. • *Lipids /* Patients should be managed according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia / Evaluate 12 weeks after initiation of treatment and thereafter according to international clinical guidelines for hyperlipidaemia. Special populations: *Elderly: Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis:* There are limited data in patients 75 years of age and older. *Atopic dermatitis:* For atopic dermatitis, doses higher than 15 mg once daily are not recommended in patients 65 years of age and older (see section 4.8 of the SmPC). *Ulcerative colitis:* For ulcerative colitis, doses higher than 15 mg once daily for maintenance therapy are not recommended in patients 65 years of age and older (see section 4.8 of the SmPC). The safety and efficacy of upadacitinib in patients 75 years of age and older have not yet been established. *Renal impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. There are limited data on the use of upadacitinib in subjects with severe renal impairment (see section 5.2 of the SmPC). Upadacitinib should be used with caution in patients with severe renal impairment as described in Table 2 of the SmPC. The use of upadacitinib has not been studied in subjects with end stage renal disease and is therefore not recommended for use in these patients. **Table 2 Recommended dose for severe renal impairment[a]** (Therapeutic indication: Recommended once daily dose): *Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, atopic dermatitis:* 15 mg. *Ulcerative colitis:* Induction: 30 mg. Maintenance: 15 mg. [a]estimated glomerular filtration rate (eGFR) 15 to < 30 ml/min/1.73m². *Hepatic impairment:* No dose adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). Upadacitinib should not be used in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment (see section 4.3 of the SmPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of RINVOQ in children with atopic dermatitis below the age of 12 years have not been established. No data are available. No clinical exposure data are available in adolescents < 40 kg (see section 5.2 of the SmPC). The safety and efficacy of RINVOQ in children and adolescents with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and ulcerative colitis aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. Method of administration: RINVOQ is to be taken orally once daily with or without food and may be taken at any time of the day. Tablets should be swallowed whole and should not be split, crushed, or chewed in order to ensure the entire dose is delivered correctly. **Contraindications:** • Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. • Active tuberculosis (TB) or active serious infections (see section 4.4 of the SmPC). • Severe hepatic impairment (see section 4.2 of the SmPC). • Pregnancy (see section 4.6 of the SmPC). **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: In the placebo-controlled clinical trials for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, the most commonly reported adverse reactions (≥2% of patients in at least one of the indications with the highest rate among indications presented) with upadacitinib 15 mg were upper respiratory tract infections (19.5%), blood creatine phosphokinase (CPK) increased (8.6%), alanine transaminase increased (4.3%), bronchitis (3.9%), nausea (3.5%), neutropaenia (2.8%), cough (2.2%), aspartate transaminase increased (2.2%), and hypercholesterolaemia (2.2%). In the placebo-controlled atopic dermatitis clinical trials, the most commonly reported adverse reactions (≥2% of patients) with upadacitinib 15 mg or 30 mg were upper respiratory tract infection (25.4%), acne (15.1%), herpes simplex (8.4%), headache (6.3%), CPK increased (5.5%), cough (3.2%), folliculitis (3.2%), abdominal pain (2.9%), nausea (2.7%), neutropaenia (2.3%), pyrexia (2.1%), and influenza (2.1%). The most common serious adverse reactions were serious infections (see section 4.4 of the SmPC). The safety profile of upadacitinib with longterm treatment was generally similar to the safety profile during the placebocontrolled period across indications. In the placebo-controlled ulcerative colitis induction and maintenance clinical trials, the most commonly reported adverse reactions (≥3% of patients) with upadacitinib 45 mg, 30 mg or 15 mg were upper respiratory tract infection (19.9%), blood CPK increased (7.6%), acne (6.3%), neutropaenia (6.0%), rash (5.2%), herpes zoster (4.4%), hypercholesterolemia (4.0%), folliculitis (3.6%), herpes simplex (3.2%), and influenza (3.2%). Tabulated list of adverse reactions: The following list of adverse reactions is based on experience from clinical studies. The frequency of adverse reactions listed below is defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100). The frequencies in Table 3 of the SmPC are based on the higher of the rates for adverse reactions reported with RINVOQ in clinical trials of rheumatologic disease (15 mg), atopic dermatitis (15 mg and 30 mg) or ulcerative colitis (15 mg, 30 mg and 45 mg). When notable differences in frequency were observed between indications, these are presented in the footnotes below the table. **Table 3 Adverse reactions:** • *Infections and infestations:* Very common: Upper respiratory tract infections (URTI)[a] - Common: Bronchitis[b], Herpes zoster, Herpes simplex[a], Folliculitis, Influenza, Urinary tract infection - Uncommon: Pneumonia, Oral candidiasis, Diverticulitis, Sepsis. • *Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):* Common: Non-melanoma skin cancer[c]. • *Blood and lymphatic system disorders:* Common: Anaemia, Neutropaenia, Lymphopaenia. • *Immune system disorders:* Common: Urticaria[a] - Uncommon: Serious hypersensitivity reactions[a,a]. • *Metabolism and nutrition disorders:* Common: Hypercholesterolaemia[a], hyperlipidaemia[a,b] – Uncommon: Hypertriglyceridaemia. • *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Common: Cough. • *Gastrointestinal disorders:* Common: Abdominal pain[a,d], Nausea. • *Skin and subcutaneous tissue disorders:* Very Common: Acne[c,d] -Common: Rash[a]. • *General disorders and administration site conditions:* Common: Fatigue, Pyrexia. • *Investigations:* Common: Blood CPK increased, ALT increased[a], AST increased[a], Weight increased. • *Nervous system disorders:* Common: Headache. [a] Presented as grouped term - [b] In atopic dermatitis trials, the frequency of bronchitis, hypercholesterolaemia, hyperlipidaemia, ALT increased, and AST increased was uncommon - [c] In rheumatologic disease trials, the frequency was common for acne and uncommon for urticaria - [d] In ulcerative colitis trials, the frequency was common for acne; abdominal pain was less frequent for upadacitinib than for placebo. - [e] Serious hypersensitivity reactions including anaphylactic reaction and angioedema - [f] Most events reported as basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of skin. Description of selected adverse reactions: *Rheumatoid arthritis: Infections:* In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 27.4% compared to 20.9% in the placebo group. In methotrexate (MTX)-controlled studies, the frequency of infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group was 19.5% compared to 24.0% in the MTX group. The overall long-term rate of infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies (2,630 patients) was 93.7 events per 100 patient-years. In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of serious infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 1.2% compared to 0.6% in the placebo group. In MTX-controlled studies, the frequency of serious infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group was 0.6% compared to 0.4% in the MTX group. The overall long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 3.8 events per 100 patient-years. The most common serious infection was pneumonia. The rate of serious infections remained stable with long-term exposure. *Opportunistic infections (excluding tuberculosis):* In placebo-controlled clinical studies with background DMARDs, the frequency of opportunistic infections over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg group was 0.5% compared to 0.3% in the placebo group. In MTX-controlled studies, there were no cases of opportunistic infection over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg monotherapy group and 0.2% in the MTX group. The overall long-term rate of opportunistic infections for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 0.6 events per 100 patient-years. The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg group across all five Phase 3 clinical studies was 3.7 events per 100 patient-years. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious. *Hepatic transaminase elevations:* In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) elevations ≥ 3 x upper limit of normal (ULN) in at least one measurement were observed in 2.1% and 1.5% of patients treated with upadacitinib 15 mg, compared to 1.5% and 0.7%, respectively, of patients treated with placebo. Most cases of hepatic transaminase elevations were asymptomatic and transient. In MTX-controlled studies, for up to 12/14 weeks, ALT and AST elevations ≥ 3 x ULN in at least one measurement were observed in 0.8% and 0.4% of patients treated with upadacitinib 15 mg, compared to 1.9% and 0.9%, respectively, of patients treated with MTX. The pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained stable over time including in longterm extension studies. *Lipid elevations:* Upadacitinib 15 mg treatment was associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and HDL cholesterol. There was no change in the LDL/HDL ratio. Elevations were observed at 2 to 4 weeks of treatment and remained stable with longer-term treatment. Among patients in the controlled studies with baseline values below the specified limits, the following frequencies of patients were observed to shift to above the specified limits on at least one occasion during 12/14 weeks (including patients who had an isolated elevated value): • Total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 62% vs. 31%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively • LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 42% vs. 19%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively • HDL cholesterol ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 89% vs. 61%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively • Triglycerides ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 25% vs. 15%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. *Creatine phosphokinase:* In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, increases in CPK values were observed. CPK elevations > 5 x upper limit of normal (ULN) were reported in 1.0% and 0.3% of patients over 12/14 weeks in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. Most elevations > 5 x ULN were transient and did not require treatment discontinuation. Mean CPK values increased by 4 weeks with a mean increase of 60 U/L at 12 weeks and then remained stable at an increased value thereafter including with extended therapy. *Neutropaenia:* In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, decreases in neutrophil counts below 1 x 10^9 cells/L in at least one measurement occurred in 1.1% and <0.1% of patients in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. In clinical studies, treatment was interrupted in response to ANC < 1 x 10^9 cells/L (see section 4.2 of the SmPC). Mean neutrophil counts decreased over 4 to 8 weeks. The decreases in neutrophil counts remained stable at a lower value than baseline over time including with extended therapy. *Psoriatic arthritis:* Overall, the safety profile observed in patients with active psoriatic arthritis treated with upadacitinib 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis. A higher rate of serious infections (2.6 events per 100 patientyears and 1.3 events per 100 patientyears, respectively) and hepatic transaminase elevations (ALT elevations Grade 3 and higher rates 1.4% and 0.4%, respectively) was observed in patients treated with upadacitinib in combination with MTX therapy compared to patients treated with monotherapy. *Axial spondyloarthritis:* Overall, the safety profile observed in patients with active axial spondyloarthritis treated with upadacitinib 15 mg was consistent with the safety profile observed in patients with rheumatoid arthritis. No new safety findings were identified. *Atopic dermatitis: Infections:* In the placebo-controlled period of the clinical studies, the frequency of infection over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 39% and 43% compared to 30% in the placebo group, respectively. The long-term rate of infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 98.5 and 109.6 events per 100 patient-years, respectively. In placebo-controlled clinical studies, the frequency of serious infection over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.8% and 0.4% compared to 0.6% in the placebo group, respectively. The long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 2.3 and 2.6 events per 100 patient-years, respectively. *Opportunistic infections (excluding tuberculosis):* In the placebo-controlled period of the clinical studies, all opportunistic infections (excluding TB and herpes zoster) reported were eczema *herpeticum*. The frequency of eczema *herpeticum* over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.7% and 0.8% compared to 0.4% in the placebo group, respectively. The long-term rate of eczema *herpeticum* for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 1.6 and 1.8 events per 100 patient-years, respectively. One case of esophageal candidiasis was reported with upadacitinib 30 mg. The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 3.5 and 5.2 events per 100 patient-years, respectively. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious. *Laboratory abnormalities:* Dose-dependent changes in ALT increased and/or AST increased (≥ 3 x ULN), lipid parameters, CPK values (> 5 x ULN), and neutropaenia (ANC < 1 x 10^9 cells/L) associated with upadacitinib treatment were similar to what was observed in the rheumatologic disease clinical studies. Small increases in LDL cholesterol were observed after week 16 in atopic dermatitis studies. *Ulcerative colitis:* The overall safety profile observed in patients with ulcerative colitis was generally consistent with that observed in patients with rheumatoid arthritis. A higher rate of herpes zoster was observed with an induction treatment period of 16 weeks vs 8 weeks. *Infections:* In the placebocontrolled induction studies, the frequency of infection over 8 weeks in the upadacitinib 45 mg group compared to the placebo group was 20.7% and 17.5%, respectively. In the placebocontrolled maintenance study, the frequency of infection over 52 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 38.4% and 40.6%, respectively, compared to 37.6% in the placebo group. The long-term rate of infections for upadacitinib 15 mg and 30 mg was 73.8 and 82.6 events per 100 patient-years, respectively. In the placebocontrolled induction studies, the frequency of serious infection over 8 weeks in both the upadacitinib 45 mg group and the placebo group was 1.3%. No additional serious infections were observed over 8-week extended treatment with upadacitinib 45 mg. In the placebocontrolled maintenance study, the frequency of serious infection over 52 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 3.2% and 2.4%, respectively, compared to 3.3% in the placebo group. The long-term rate of serious infections for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 4.1 and 3.9 events per 100 patient-years, respectively. The most frequently reported serious infection in the induction and maintenance phases was COVID19 pneumonia. *Opportunistic infections (excluding tuberculosis):* In the placebocontrolled induction studies over 8 weeks, the frequency of opportunistic infection (excluding tuberculosis and herpes zoster) in the upadacitinib 45 mg group was 0.4% and 0.3% in the placebo group. No additional opportunistic infections (excluding tuberculosis and herpes zoster) were observed over 8 week extended treatment with upadacitinib 45 mg. In the placebocontrolled maintenance study over 52 weeks, the frequency of opportunistic infection (excluding tuberculosis and herpes zoster) in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.8% and 0.4%, respectively, compared to 0.8% in the placebo group. The longterm rate of opportunistic infections (excluding tuberculosis and herpes zoster) for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.6 and 0.3 events per 100 patient-years, respectively. In the placebocontrolled induction studies over 8 weeks, the frequency of herpes zoster in the upadacitinib 45 mg group was 0.6% and 0% in the placebo group. The frequency of herpes zoster was 3.9% over 16-week treatment with upadacitinib 45 mg. In the placebocontrolled maintenance study over 52 weeks, the frequency of herpes zoster in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 4.4% and 4.0%, respectively, compared to 0% in the placebo group. The longterm rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 5.7 and 6.3 events per 100 patient-years, respectively. *Laboratory abnormalities:* In the induction and maintenance clinical studies, the laboratory changes in ALT increased and/or AST increased (≥ 3 x ULN), CPK values (> 5 x ULN), and neutropaenia (ANC < 1 x 10^9 cells/L) associated with upadacitinib treatment were generally similar to what was observed in the rheumatologic disease and atopic dermatitis clinical studies. Dose-dependent changes for these laboratory parameters associated with 15 mg and 30 mg upadacitinib treatment were observed. In the placebocontrolled induction studies for up to 8 weeks, decreases in lymphocyte counts below 0.5 x 10^9 cells/L in at least one measurement occurred in 2.0% and 0.8% of patients in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. In the placebo-controlled maintenance study, for up to 52 weeks, decreases in lymphocyte counts below 0.5 x 10^9 cells/L in at least one measurement occurred in 1.6%, 0.8% and 0.8% of patients in the upadacitinib 15 mg, 30 mg and placebo groups, respectively. In clinical studies, treatment was interrupted in response to ALC < 0.5 x 10^9 cells/L (see section 4.2 of the SmPC). No notable mean changes of lymphocyte counts were observed during upadacitinib treatment over time. Elevations in lipid parameters were observed at 8 weeks of treatment with upadacitinib 45 mg and remained generally stable with longer-term treatment with upadacitinib 15 mg and 30 mg. Among patients in the placebo-controlled induction studies with baseline values below the specified limits, the following frequencies of patients were observed to shift to above the specified limits on at least one occasion during 8 weeks (including patients who had an isolated elevated value): • Total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 49% vs. 11%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively • LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 27% vs. 9%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively • HDL cholesterol ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 79% vs. 36%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. • Triglycerides ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 6% vs 4% in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. Elderly: Based on limited data in atopic dermatitis patients 65 years of age and older, there was a higher rate of overall adverse reactions with the upadacitinib 30 mg dose compared to the 15 mg dose. Based on the limited data in ulcerative colitis patients 65 years of age and older, there was a higher rate of overall adverse reactions with the upadacitinib 30 mg dose compared to the 15 mg dose with maintenance treatment (see section 4.4 of the SmPC). Paediatric population: A total of 343 adolescents aged 12 to 17 years with atopic dermatitis were treated in the Phase 3 studies, of whom 167 were exposed to 15 mg. The safety profile for upadacitinib 15 mg in adolescents was similar to that in adults. The safety and efficacy of the 30 mg dose in adolescents are still being investigated. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU1/19/1404/001 - EU1/19/1404/005 - EU1/19/1404/006 - EU1/19/1404/009 - EU1/19/1404/010.***On prescription.*** **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 03/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

RINVOQ®
upadacitinib

AbbVie's once-daily oral selective JAK inhibitor, with experience in multiple indications[1]

166.098
RA, SPA, UC, AND AD PATIENTS GLOBALLY ON RINVOQ® [2]

6 INDICATIONS WITH THREE DIFFERENT DOSAGES (15, 30, AND 45 MG)[1]
- Rheumatoid arthritis (RA)
- Psoriatic arthritis (PSA)
- Ankylosing spondylitis (AS)
- Atopic dermatitis (AD)
- Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)
- Ulcerative colitis (UC)

NOW REIMBURSED

17 PHASE 3 TRIALS[1,3,4]

5,5 UP TO YEARS OF SAFETY DATA IN RA[5]

1. RINVOQ® Summary of Product Characteristics - Latest version. **2.** AbbVie Data on File: ABVRRTI75210 RINVOQ Patient Numbers September 2022. **3.** Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, et al. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2020;383(16):1511-1521. doi:10.1056/NEJMoa2008250. **4.** Blauvelt, Andrew et al. "Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial." JAMA dermatology vol. 157,9 (2021): 1047-1055. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023. **5.** Burmester GR, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. RMD Open 2023;9:e002735. doi:10.1136/rmdopen-2022-002735.

abbvie

Sommaire

9

PROFESSION .....

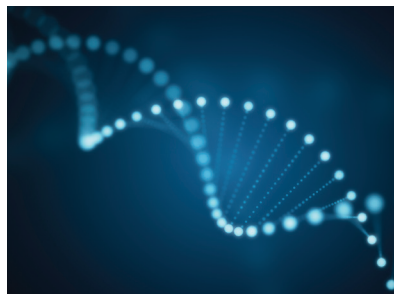
Les services eSanté, au cœur de l'écosystème de la santé

10

MEETING .....

Maladies rares: succès, développements et attentes

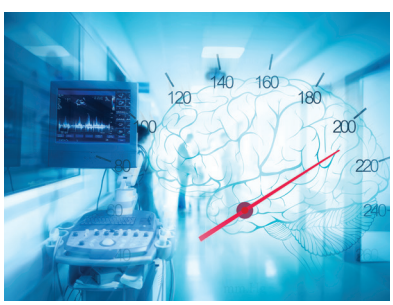
14



MEETING .....

Update sur la prise en charge multidisciplinaire de l'amylose hATTR

18



URGENCES .....

Quelles urgences hypertensives traiter au cabinet et lesquelles faut-il adresser aux urgences?

22

RECHERCHE .....

Monitoring des études cliniques

31

CAS CLINIQUE .....

Le syndrome de renutrition inappropriée

36

EVASION .....

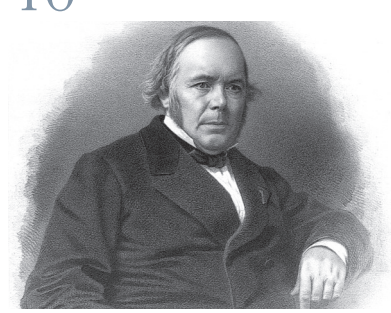
Escapade au fil de l'eau à Namur

38

EVASION .....

Château de Vignée Rochefort

40



ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE .....

Maisonneuve et son uréthrotome

42

SORTIES .....

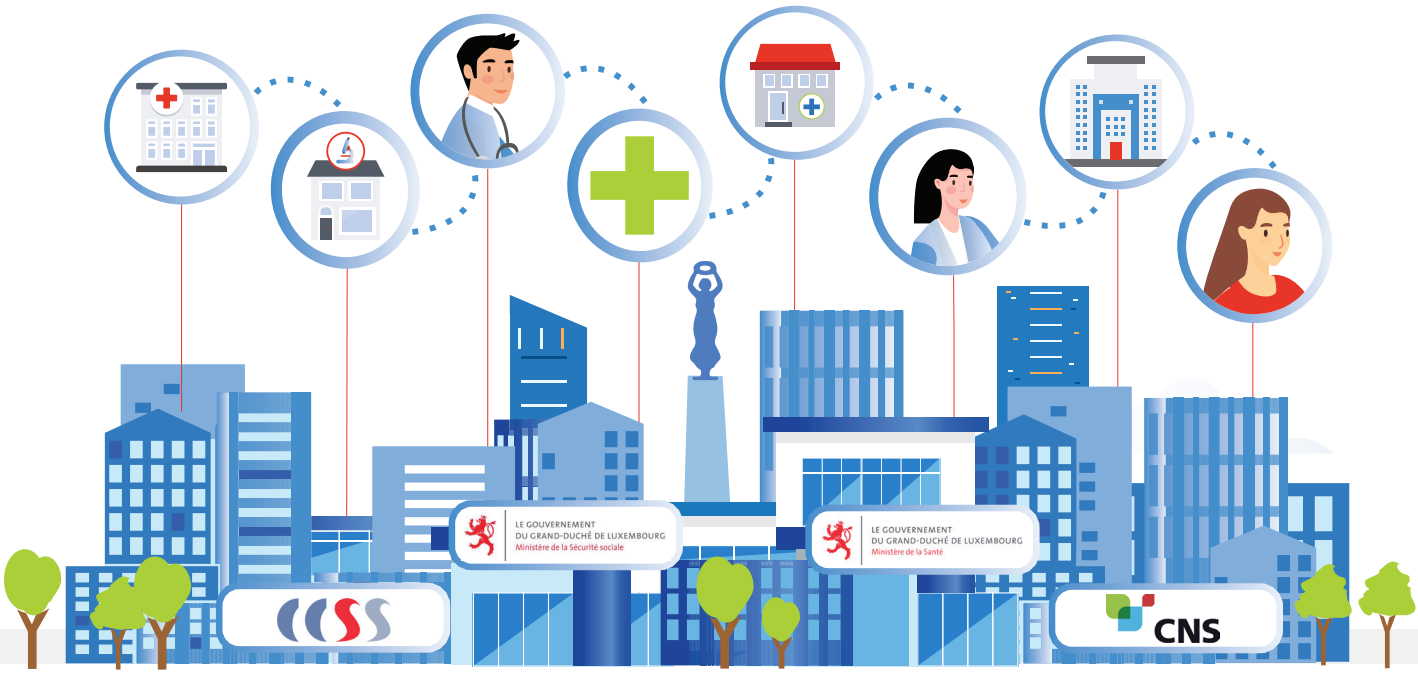
44

AGENDA .....

46

CARTOON .....

Colophon en page 46



Les services eSanté, **pour le partage des données de santé** en toute sécurité

Grâce aux services de santé digitaux, tels que le DSP (Dossier de Soins Partagé) et le CVE (Carnet de Vaccination Electronique), les données de santé essentielles (résultats d'analyses de laboratoire, imagerie médicale, historique vaccinal, rapports médicaux, etc.) peuvent être partagées de façon sécurisée entre professionnels de santé, et entre les patients et leurs médecins.

Cela facilite le suivi et la coordination des soins de santé pour les professionnels qui prennent le patient en charge.

Pour utiliser ces services, il suffit d'activer votre compte eSanté sur notre portail www.esante.lu ou en utilisant le code QR en bas.

AGENCE eSanté LUXEMBOURG | Agence nationale des informations partagées dans le domaine de la santé

Carnet de Vaccination Electronique

my DSP Ma santé au cœur de nos échanges

Les services eSanté, au cœur de l'écosystème de la santé

L'Agence eSanté a pour mission principale de faciliter le partage et l'échange de données de santé du patient entre les professionnels de santé intervenant dans son parcours de soins. Les articles 60ter et 60quater du Code de la Sécurité Sociale encadrent ses missions, ainsi que le contenu et les objectifs de son service phare, le Dossier de Soins Partagé. Ce dernier favorise la sécurité, la continuité et la coordination des soins ainsi que l'utilisation efficiente des services de soins de santé.
Petit tour d'horizon des principaux services de l'Agence.

La généralisation du **Dossier de Soins Partagé (DSP)** remonte à janvier 2020. Malgré un lancement discret dû à la survenue simultanée de la pandémie de COVID-19, il y a actuellement 1.762 professionnels de santé (dont 880 médecins) qui ont activé leur compte eSanté. Les patients ayant un DSP ont accordé un droit d'accès permanent à plus de 69.000 professionnels de santé (PS) qu'ils ont déclarés dans leur cercle médical de confiance, ce qui est incontestablement un signe de confiance du patient et une preuve de sa volonté de partager ses informations de santé.
Aujourd'hui, trois principaux types de documents sont envoyés automatiquement au DSP: le résumé patient, les résultats d'analyses biologiques et les rapports d'imagerie médicale, représentant la majeure partie des 9.025.573 documents déposés. Prochainement, un autre type de document sera également déposé de façon automatique: le résumé clinique de sortie.
Rappelons ici l'article 60quater précité et l'article 9 du règlement grand-ducal du 6 décembre 2019 précisant les modalités et conditions de mise en place du DSP, qui définissent les **obligations incombant aux professionnels de santé**: verser dans le DSP une donnée de santé **dans les 15 jours suivant la demande d'un patient, et tous les documents qu'il juge utiles et pertinents** pour la prise en charge coordonnée du patient (actes et données médicaux, prescriptions effectuées et résultats, historique et comptes rendus de prise en charge, etc.).
Autre service plébiscité par les citoyens, le **Carnet de Vaccination Electronique (CVE)**, généralisé depuis 2022, dématérialise la carte jaune actuelle. Il offre plusieurs avantages: la possibilité de consulter le statut vaccinal en ligne, une diminution d'erreurs dans les schémas vaccinaux (grâce à un système d'aide à la décision vaccinale basé sur les règles du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses), et une traçabilité accrue des vaccins administrés. A ce jour, 16.967 carnets de vaccination ont été créés et 73.082 vaccins y ont été enregistrés.

Le service **WSE** permet de vérifier l'affiliation d'un patient à la CNS. Il est utilisé par toutes les officines, le CGDIS et 75% des laboratoires. Depuis son lancement, **plus de 10 millions de requêtes** ont été réalisées.
Grâce à la Déclaration Obligatoire des Maladies Infectieuses **(DOMI)** automatisée, plus de 8,5 millions de déclarations ont pu être dématérialisées.

Ces chiffres sont encourageants, même si l'usage des services eSanté peut encore être amélioré. En effet, au-delà du fait que le DSP est généralisé seulement depuis 3 ans, l'adoption de ces services ne se fera que si, et seulement si, les habitudes des professionnels de santé sont respectées. Il est donc indispensable que les éditeurs de logiciel métier intègrent fortement le DSP, le CVE et dans un futur proche, la prescription électronique. Ceci permettra aux professionnels de santé de ne plus devoir se connecter à la plateforme de l'Agence pour mettre en ligne ou télécharger les documents. Afin d'atteindre cet objectif, l'Agence rencontre les éditeurs trois fois par an de façon collective, et bien plus souvent individuellement. De plus, l'Agence souhaite également renforcer la collaboration avec les professionnels de santé au travers de divers groupes de travail ou ateliers pour recueillir leur retour d'expériences et les besoins du terrain. Le prochain s'intitule **«Atelier autour de l'ergonomie des logiciels de gestion de cabinets médicaux».**

Plus d'infos ou besoin d'assistance?
(+352) 2712 5018 33
helpdesk@esante.lu
www.esante.lu

MEETING

Maladies rares: succès, développements et attentes

Le 28 février dernier se tenait au CHL, à l'occasion de la Journée Internationale des Maladies Rares, et dans le cadre d'une belle organisation proposant également des présentations et ateliers tout public, une après-midi dédiée aux professions de santé, pour un up-to-date couvrant pas moins de 8 maladies rares. En voici un avant-goût, avant de revenir sur certains sujets dans nos prochaines éditions.

Dr Eric Mertens

Réseaux Européens de Référence: pour faire circuler l'information, plutôt que le patient

Les Réseaux Européens de Référence (ERN, *European Reference Networks*), présentés par **Aline Berlassona**, ont été créés en mars 2017 et sont régis par la Commission Européenne. Ils réunissent plus de 900 unités de soins de santé hautement spécialisées établies dans plus de 300 hôpitaux, dans 26 États membres. Grâce à ces réseaux de professionnels de santé s'appuyant sur des outils informatiques sécurisés, c'est l'information qui circule plutôt que le patient, pour une prise en charge optimale.

En septembre 2019, le CHL a été approuvé par le Ministère de la Santé en tant que Hub de Coordination National pour les réseaux ERN. Il s'appuie sur 1 coordinateur médical national, 23 coordinateurs ERN (1 par réseau), 2 infirmières coordinatrices et 1 coordinatrice administrative.

De 34 en 2020, le nombre de nouveaux patients ayant pu bénéficier du réseau est passé à 40 en 2021 et 57 en 2022. Parmi les parcours patients et filières de soins, on peut citer la mucoviscidose et maladies apparentées, l'hypertension artérielle pulmonaire, la filière uro-digestive en pédiatrie, ainsi que la sclérose latérale amyotrophique. Enfin, depuis 2021 se tiennent des réunions mensuelles de concertation pluridisciplinaire en génétique, dans le cadre d'une convention CHL-LNS.

ERN ENDO en Endocrinologie Pédiatrique

Premier bel exemple, le *Diabetes and Endocrine Care Clinique Pédiatrique* (DECCP), un des Endo ERN présents dans 28 pays d'Europe. Ainsi, les **Drs Ulrike Schierloh** et **Marianne Becker** ont pu montrer comment une telle structure permet de mieux prendre en charge les maladies génétiques du maintien de l'homéostasie du glucose et de l'insuline (résistance à l'insuline, hyperinsulinisme et autres formes d'hypoglycémie et formes

rares de diabète), grâce à des consultations virtuelles - comme organisateur ou invité - avec d'autres experts du même domaine. Tous les cinq ans, le centre est en outre évalué, et peut s'enorgueillir d'avoir atteint 90% de ses objectifs.

Les clés de ce succès? La sensibilisation des professionnels, la réduction des délais de diagnostic, l'éducation des patients, le suivi de la transition enfance/âge adulte, le suivi de la qualité de vie, et évidemment la formation des soignants.

Le Xeroderma Pigmentosum

Cette maladie rare présentée par le **Dr Florence Bourlond** est un exemple clé en dermatologie. Si chaque médecin se souvient avoir vu passer son nom durant ses études, cette maladie autosomique récessive n'a pourtant qu'une incidence de 2,3 millions en Europe.

Les sujets atteints sont porteurs de mutations des gènes de réparation de l'ADN, responsables d'une accumulation de dégâts dans l'ADN, engendrant une augmentation du risque de cancers, surtout cutanés.

On en connaît 8 génotypes associés à des niveaux variables de photosensibilité et de risque de néoplasie cutanée. Les patients ont également des anomalies oculaires (40%), neurologiques (20-30%) et un risque 20-30x plus élevé de néoplasies internes. Aujourd'hui, la seule réponse pour cette maladie incurable est une protection drastique, avec un aménagement de l'environnement de vie et un suivi dermatologique rigoureux combiné à une prise en charge pluridisciplinaire.

HTAP chez l'adulte: penser à la forme thromboembolique

Situation tout autre pour l'HTAP, sujet de l'exposé du **Dr Gil Wirtz**. Nous avons déjà évoqué à plusieurs reprises l'HTAP qui concerne quelque 40 patients au Luxembourg.

Dans le registre ERN HATP CHL, on compte 35% de causes idiopathiques, 12% de cardiopathies congénitales, 15% de formes mixtes, 12% de CTEPH (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) et 7% de formes porto-pulmonaires, ainsi que d'autres causes (connectivites, sclérodermies, VIH).

Au coeur des priorités, un meilleur diagnostic des embolies pulmonaires, responsables des CTEPH post-embolie. Il s'agit donc d'écarter systématiquement une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

Souci: les symptômes sont très aspécifiques: dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, insuffisance cardiaque droite, palpitations, oppression thoracique, rarement dysphonie, cyanose. La prise en charge a été bien définie conjointement par l'ESC et l'ERS… le tout étant d'y penser.

Amyotrophie spinale infantile (*spinal muscular atrophy*, SMA): l'enjeu du dépistage

Nos lecteurs attentifs auront noté (ou pas) que nous avons abordé dans l'édito du mois dernier les questions éthiques que peuvent soulever certaines maladies rares génétiques, à la lueur de cette présentation du **Dr Fernand Pauly**. La SMA est une pathologie génétique de transmission autosomique récessive liée au gène SMN1. Ce gène est responsable de la synthèse de la protéine de survie du motoneurone (SMN), qui maintient l'intégrité et le fonctionnement normal

des motoneurones. Chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale, les deux copies du gène SMN1 sont mutées en SMN2, ce qui entraîne une production réduite de la protéine SMN. Si la concentration de la protéine SMN est insuffisante, les motoneurones dans la moelle épinière seront perdus, ce qui empêchera les muscles de recevoir les signaux corrects du cerveau. Le nombre de copies du gène SMN2 est corrélé au niveau de gravité de la maladie mais ne permet pas de le prédire.

Sa prévalence de la SMA est de 1 cas pour 6.000 naissances. Il existe aujourd'hui trois traitements disponibles: un oligonucléotide antisens qui agit sur la maturation du gène SMN, un produit de thérapie génique qui apporte, à l'aide d'un vecteur viral, le gène SMN1, et une molécule qui agit sur la maturation du gène SMN2. Ces traitements sont différents par leurs voies d'administration (intrathécale, intraveineuse ou orale) et difficilement comparables entre eux, note Fernand Pauly, mais Spinraza, par exemple, a déjà été injecté dans le monde chez plus de 11.000 patients et est disponible dans plus de 50 pays, et a permis d'améliorer drastiquement le pronostic des enfants atteints.

Plusieurs pays ont déjà déployé des programmes pilotes de dépistage néonatal (à la naissance) de la SMA, à l'exemple de l'Allemagne, de la Belgique, de l'Australie, de Taïwan... Aux États-Unis, le dépistage néonatal de la SMA a été ajouté en 2018 au panel de dépistage recommandé. En juin 2022 ce sont ainsi 44 États des États-Unis qui réalisent ce dépistage, ce qui correspond à 95% des nouveau-nés américains. Au Luxembourg, un projet de dépistage a été déposé par les Drs Scalais et Pauly en septembre 2019.

A retenir

- L'amyotrophie spinale infantile n'est plus une fatalité mais impose un diagnostic précoce.
- Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est précoce (< 30 jours).
- Le dépistage néonatal sera utile pour les nouveaux cas, mais il faudra continuer à détecter les jeunes patients n'ayant pas bénéficié d'une détection systématique/universelle.

Néphrologie pédiatrique

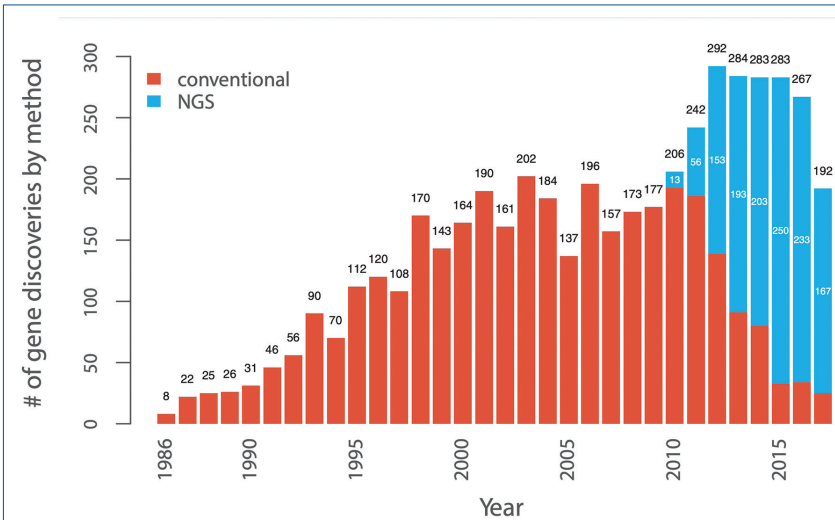
Comme l'a souligné le **Dr Olivier Niel**, néphrologue pédiatre au CHL, la «rareté» de la néphrologie pédiatrique est d'être très différente de celle de l'adulte. Parmi ses originalités, on peut mentionner le versant technique, comme la dialyse péritonéale, qui peut se pratiquer à tous les âges de la vie (y compris chez des prématurés), en aigu comme en chronique. Parmi les autres techniques que le CHL pourrait un jour offrir dans certains indications, figurent aussi les immunoadsorptions, qui peuvent être mises en oeuvre dans certaines affections autoimmunes.

Les maladies rénales pédiatriques sont diverses: anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (CAKUT), syndrome néphrotique et maladies glomérulaires, hypertension artérielle, néphrolithiase et maladies métaboliques, tubulopathies (Bartter, Gitelman, Lowe, Dent…), maladies génétiques (polykystose rénale)…

Quel rôle pour le généticien clinicien?

Qui dit maladies rares pense obligatoirement génétique. Et par définition, le médecin spécialiste en génétique clinique est un médecin spécialiste des maladies rares. Au Luxembourg, le Centre National de Génétique couvre tous les aspects de la génétique médicale.
La prise en charge des patients atteints de maladies rares est complexe et prend du temps.
Consultation initiale: 1h-1h30

- Anamnèses personnelle et familiale, interrogatoire et rapports médicaux antérieurs.
- Réalisation d'un arbre généalogique le plus large possible.



D'après Bamshad et al. Am J Hum Genet 2019 Sep 5;105(3):448-455

- Examen clinique circonstancié.
- Éventuellement, réalisation d'examen(s) complémentaire(s).
- Information complète (pré-test!) sur les modalités d'un test génétique, recueil du consentement circonstancié.
- Organisation du (des) test(s) génétique(s).

En y ajoutant le temps de gestion des résultats, très variable, on arrive, selon une évaluation de 2014, à une moyenne de 5-8 h de temps médical par patient.

Saviez-vous que?

- En 2003, le projet de génome humain a duré 13 ans et a coûté 3 milliards de dollars.
- En 2013, le génome individuel demandait 15 jours et coûtait de 3 à 5.000 $.
- En 2015, il ne prenait plus que 3 jours et coûtait 1.000 $.
- En 2025, il se fera en une heure et coûtera 100 $.

C'est ainsi que la médecine génomique a représenté un tournant dans le diagnostic, la recherche et le traitement des maladies rares, avec 6.268 maladies mendéliennes et 4.393 gènes identifiés (OMIM®).
L'enjeu reste l'interprétation de cette masse de données, qui passe, dès les premières étapes de la prise en charge, par une équipe clinico-biologique experte, intégrée dans les réseaux de recherche translationnelle.

Le ERN Rare-Liver

Nous avons abordé plus haut le concept des Réseaux Européens de Référence (ERN, *European Reference Networks*). L'un d'entre eux, présenté lors de la conférence par le **Dr Veronica Prado**, est le ERN RARE-LIVER, qui se concentre actuellement sur les maladies hépatiques auto-immunes et la maladie polykystique du foie. D'autres registres deviendront des registres ERN RARE-LIVER à l'avenir. Le CHL devrait bientôt l'intégrer pleinement également.
A titre d'exemple, on peut mentionner la maladie de Wilson, une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péri-cornéenne.

Dans la maladie de Wilson, l'excrétion biliaire du cuivre est altérée, ce qui entraîne son accumulation, principalement dans le foie. Ensuite, lorsque la capacité de stockage du cuivre par le foie est dépassée, le cuivre est libéré dans la circulation et peut s'accumuler dans d'autres organes, notamment le système nerveux central, où il peut provoquer des maladies neurologiques et psychiatriques. Traités, la plupart des patients auront une espérance de vie normale. Sans traitement, la maladie évolue vers le décès.

Mucoviscidose: du dépistage néonatal à la thérapie personnalisée

Enfin, la dernière présentation, par les **Drs Ana-Maria Charasti** et **Michael Sieren**, faisait l'état des lieux d'une maladie emblématique, la mucoviscidose.

Connue de tous, la mucoviscidose concerne une naissance sur 3.500. Le test à la sueur est connu depuis 1959, et c'est en 1989 que fut découvert le gène CFTR (*CF Transmembrane Conductance Regulator*), codant pour un canal chlore présent à la surface des épithélia, notamment respiratoires. Environ 2.000 mutations de ce gène CFTR ont été détectées à ce jour présent, dont environ 1.000 concernent moins de 5 patients.

Au Luxembourg, sur la période 2018-2022, 12 patients atteints de mucoviscidose ont été diagnostiqués grâce au dépistage, ce qui correspond à une incidence de 1/3120, auxquels il faut ajouter 35 nouveau-nés porteurs sains d'une mutation.

Les mutations ont mené au développement de modulateurs de la protéine CFTR, qui permettent d'obtenir des améliorations significatives de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie et une réduction des exacerbations pulmonaires. Les limitations sont que les modulateurs actuels nécessitent la présence du CFTR, et que 8 à 15% des patients seraient porteurs de 2 mutations. Ainsi, parmi les patients suivis au CHL, 74% sont éligibles Kaftrio et Orkambi (dont 33% éligibles Kaftrio seul) et 26% sont non éligibles aux modulateurs. ■

Remerciements à Paul Foguenne (CHL) pour les photos des intervenants.

Update sur la prise en charge multidisciplinaire de l'amylose hATTR

Le 3 mars dernier, le Professeur Violaine Planté-Bordeneuve (Hôpital Henri Mondor, France) était invitée à Luxembourg pour faire le point sur la prise en charge actuelle de l'amylose hATTR, aux côtés des représentants des spécialités le plus directement concernées, le Dr Philippe Kerschen (CHL) et le Dr Steve Huijnen (HRS). La neuropathie et la cardiopathie sont en effet les deux phénotypes prédominants de la maladie.

Dr Eric Mertens

Nous avons déjà abordé les amyloses qui regroupent en réalité, a souligné **Philippe Kerschen**, une quarantaine de maladies différentes, toutes caractérisées par la présence tissulaire anormale de dépôts amyloïdes.

En neurologie, on observe principalement deux types d'amylose: les amyloses à chaîne légère (AL), pour «*Amyloid light-chain (AL)*», dues surtout à des maladies hématologiques, et les amyloses à transthyrétine (ATTR), objet de la conférence.

Et parmi les amyloses à transthyrétine, on distingue deux formes: les formes séniles de type «sauvage» («*wild type*», ATTRwt), sans mutation du gène de la transthyrétine, et les formes héréditaires, à savoir l'hATTR.

Nerf périphérique et coeur

Pour ces amyloses hATTR, les deux manifestations cardinales sont l'atteinte neurologique, à type de polyneuropathie et de dysautonomie, et l'atteinte cardiaque.
En fonction de la mutation dont ils sont atteints, les patients entreront dans la maladie plutôt par une atteinte neurologique, plutôt par un phénotype cardiaque, ou par une forme mixte.

Neuropathie amyloïde: la forme Val30Met portugaise

La forme la plus fréquente au Luxembourg est la forme Val30Met portugaise.

- Âge de début: 20-40 ans.
- Antécédents familiaux.
- Polyneuropathie des petites fibres:
  - *Sensitives: T°, douleurs, anesthésie/troubles trophiques.*
  - *Végétatives:*
    - *Impuissance +++.*
    - *Vomissements/gastroparésie/diarrhée/constipation.*
    - *Hypotension orthostatique.*
    - *Anisocorie...*
- Perte de poids inexpliquée.
- Evolution:
  - *Atteinte motrice.*
  - *Atteinte des membres supérieurs.*
  - *Atteinte cardiaque, oculaire, rénale.*
- Décès en l'absence de traitement en une dizaine d'années.

Le diagnostic repose sur la confirmation de la neuropathie (biopsies cutanées pour examen des fibres nerveuses intraépithéliales, exploration neurophysiologique des petites fibres) et la recherche de l'amylose par des biopsies de sites faciles d'accès (glandes salivaires, graisse sous-cutanée abdominale) ou d'organes atteints (invasif).

L'intérêt de la biopsie cutanée est de permettre à la fois de confirmer la neuropathie, avec une sensibilité de plus de 90%, et de rechercher l'amylose, avec une sensibilité de 70-90% et une spécificité de 100%.

Les formes à début tardif (50-75 ans) sont ubiquitaires. Dans 2/3 des cas, on ne retrouve pas d'antécédents familiaux, et 2/3 sont des formes non Val30Met. La neuropathie peut atteindre tant les grosses fibres que les petites fibres, et le phénotype mixte est fréquent.

Le délai diagnostique est de 4 ans en moyenne, mais peut aller jusqu'une dizaine d'années.

Pour éviter cette errance diagnostique, il est essentiel d'avoir une approche diagnostique active face à toute polyneuropathie pouvant faire penser à une neuropathie amyloïde, en étant attentif aux «drapeaux rouges»: origine ethnique, signes généraux (perte de poids), éventuelle atteinte cardiaque ou rénale, atteinte ténosynoviale, dysautonomie, progression rapide de la maladie.

Amylose cardiaque: une maladie rare?

Les amyloses ne sont pas si rares que cela, souligne **Steve Huijnen**. Il s'agit de maladies de système, avec atteintes multi-organes, avec en cardiologie la myopathie et la cardiopathie comme phénotypes prépondérants.

La fréquence est sous-estimée, et on les retrouve largement chez les patients âgés:

- 13% des patients avec insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (HFpEF) avec hypertrophie (≥12mm);
- 16% des patients âgés avec sténose aortique;
- 7-8% des patients avec canal carpien.

Enfin, 25% des cœurs autopsiés de personnes de plus de 80 ans contiennent des dépôts de fibrilles amyloïdes.

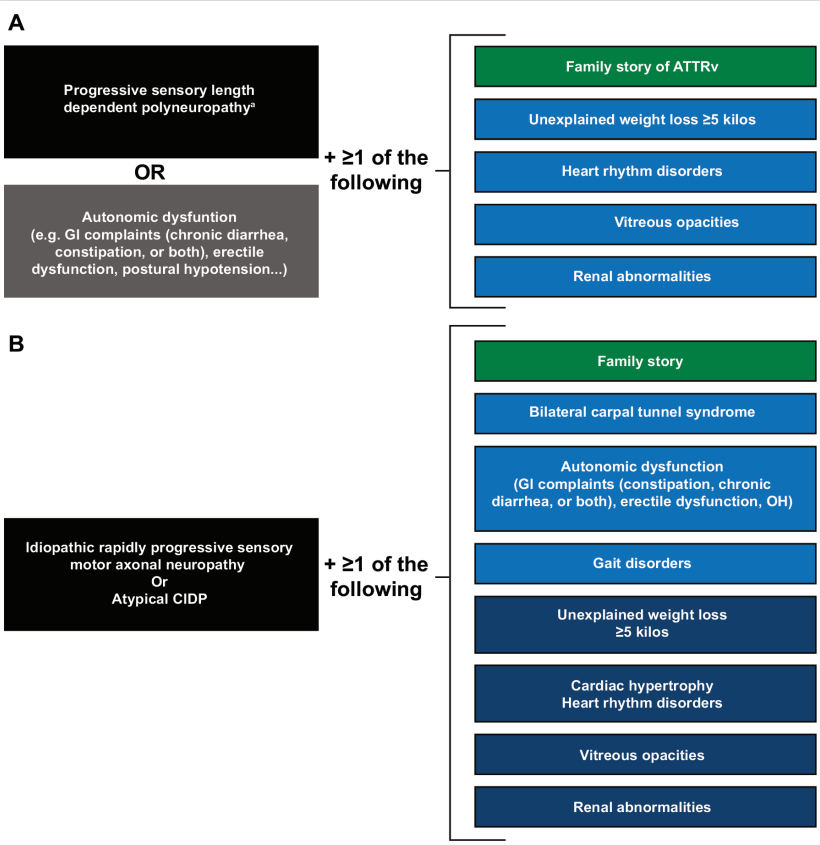
«Face à une neuropathie qui évolue rapidement, il ne faut pas hésiter à séquencer le gène de la transthyrétine. Ce test peu coûteux permet, s'il est négatif, d'exclure une cause importante de neuropathie curable. Et s'il est positif, il peut permettre de sauver la vie du patient, avec des implications potentielles pour toute sa famille.»

Dr Philippe Kerschen

Bilan cardiologique: l'importance de la scintigraphie

Les outils de diagnostic pour le cardiologue sont aujourd'hui bien codifiés, et comprennent notamment les classiques échographie, ECG et IRM cardiaque, mais aussi la scintigraphie cardiaque qui permet, de diagnostiquer et surtout grader avec une haute sensibilité et spécificité l'amylose TTR (sauvage et héréditaire).

En présence des signaux d'alarme cardiologiques, la scintigraphie cardiaque offre une spécificité proche de 99% pour l'amylose à transthyrétine, ce qui permet d'éviter de recourir à des biopsies toujours assorties d'un



Adams et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. Journal of Neurology https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0

«Face à une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée chez des patients âgés, avec une discordance entre voltage du QRS et épaisseur de paroi du ventricule gauche, il faut rechercher les autres signes, tels qu'un canal carpien ou une sténose du canal lombaire et la dysfonction autonome, et penser à une amylose, car plus vite on traite le patient, plus on a de chances de guérir la maladie.»

Dr Steve Huijnen

risque, souligne Steve Huijnen, qui ajoute que pour le cardiologue, il est important à ce point de toujours réaliser un test génétique pour confirmer le bon diagnostic d'une amylose à TTR héréditaire ou cardiaque.

Traitement: la révolution des silenceurs géniques

La première avancée majeure du traitement de l'amylose hATTR fut la transplantation hépatique, vers 1990, qui a permis d'apporter une réponse à une maladie jusque là dévastatrice. Il y a 10 ans encore, lorsqu'il n'existait pas encore de traitements pour hATTR, les patients subissaient une transplantation hépatique.

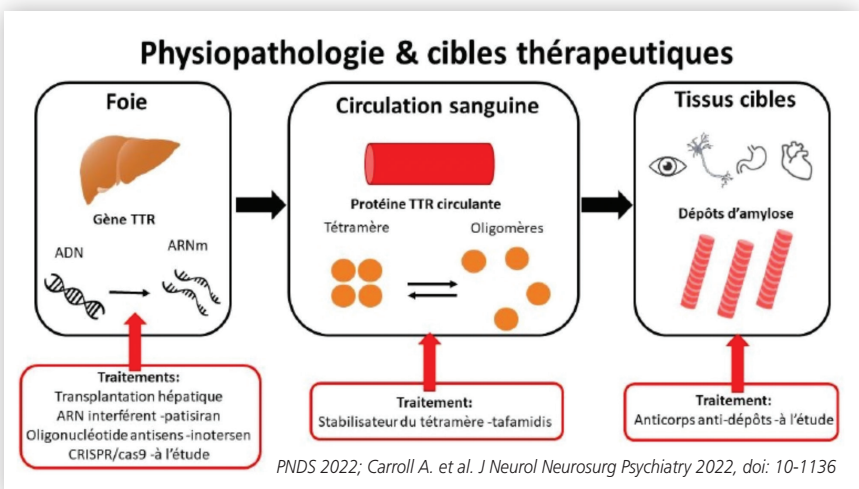
Puis vinrent les traitements oraux stabilisateurs de la transthyrétine, représentés par le tafamidis, et enfin - en 2018 - les traitements dits «silenceurs géniques», tels que le patisiran qui agissent directement au niveau du gène de la transthyrétine au niveau hépatique.

Cependant, si l'on dispose aujourd'hui de traitements efficaces, le problème majeur reste le diagnostic trop tardif de la maladie.

Le tafamidis s'administre per os et est bien toléré, et permet de ralentir la progression de la neuropathie chez les patients Val30Met à un stade précoce. Il est indiqué pour les patients avec une polyneuropathie ATTR de stade 1, pour toutes les variantes (Val30Met ou non Val30Met).

Il existe plusieurs modèles prédictifs de la réponse au traitement stabilisateur oral, mais on peut retenir que, pour la forme portugaise Val30Met c'est chez les patients traités le plus tôt que la réponse est la meilleure et que les chances de stabilisation sont les plus élevées.

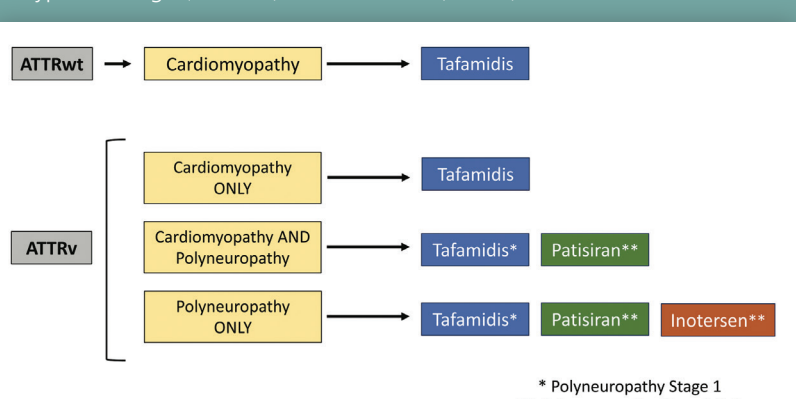
Le patisiran (une administration IV toutes les 3 semaines) et l'inotersen (une administration SC hebdomadaire) sont indiqués dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.



PNDS 2022; Carroll A. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022, doi: 10-1136

Synopsis des traitements selon les indications

Alternatives thérapeutiques proposées dans les amyloses à transthyrétine de types sauvage (ATTRwt) et héréditaire (ATTRv).



D'après P. Garcia et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. European Heart Journal (2021) 42, 1554–1568

Et en post-transplantation?

Malgré la transplantation, la maladie peut continuer à progresser sur le plan neurologique et cardiaque. Ces patients ayant subi une transplantation hépatique avant l'avènement des thérapies actuelles, on dispose également de réponses. Ainsi, dans ce groupe spécifique le Pr Planté-Bordeneuve a réalisé une étude qui a montré l'efficacité du patisiran.

Les silenceurs géniques en 2023

Enfin, la seconde génération des silenceurs géniques est représentée par le **vutrisiran** et l'**eplontersen**, des conjugués autorisant une fixation hautement sélective sur les récepteurs des hépatocytes, avec une réduction environ 50 fois plus puissante de l'expression de la TTR.

Cette seconde génération autorise une administration sous-cutanée à des intervalles augmentés. Ainsi, le **vutrisiran** est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 et s'est avéré, dans l'étude HELIOS-A[1], au moins aussi efficace que le patisiran en termes de réduction des taux de TTR, et ce à raison d'une injection sous-cutanée tous les 3 mois pour le vutrisiran, au lieu d'une injection intraveineuse toutes les 3 semaines pour le patisiran. ■

d'après les présentations de:
Dr Philippe Kerschen
Dr Steve Huijnen
Pr Violaine Planté-Bordeneuve

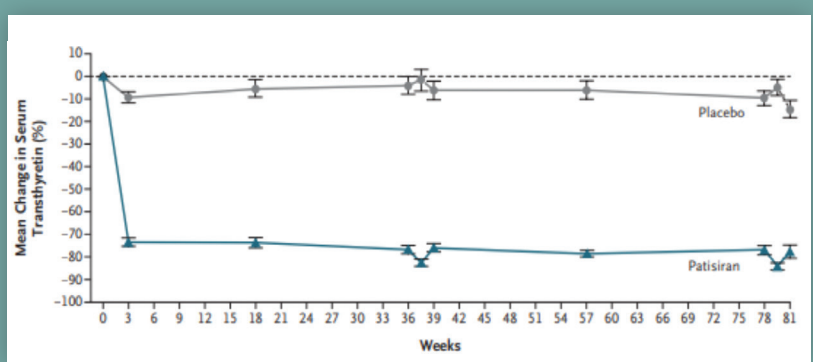
Symposium organisé par Pharmaconsult avec le support de Alnylam

Référence: 1. Amyloid 2022 doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985

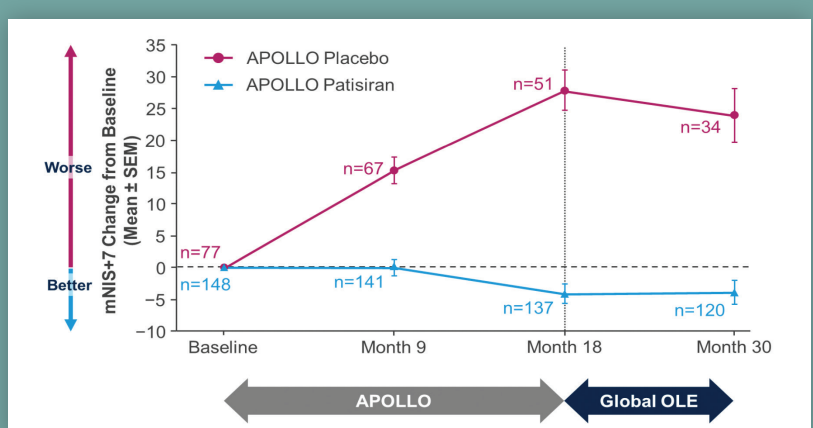
«Dans le cas des formes familiales, le patient amène son diagnostic, fût-ce à un stade où la polyneuropathie est déjà avancée. Mais en l'absence d'histoire familiale, dans les formes tardives, le diagnostic n'est souvent posé qu'après plusieurs d'années d'errance diagnostique. C'est pourquoi il est essentiel de poser le diagnostic le plus tôt possible et, au moindre doute, de recourir au séquençage génique sans attendre.»

Pr Planté-Bordeneuve

Variation du taux sérique de TTR dans l'étude de phase 3 Apollo.

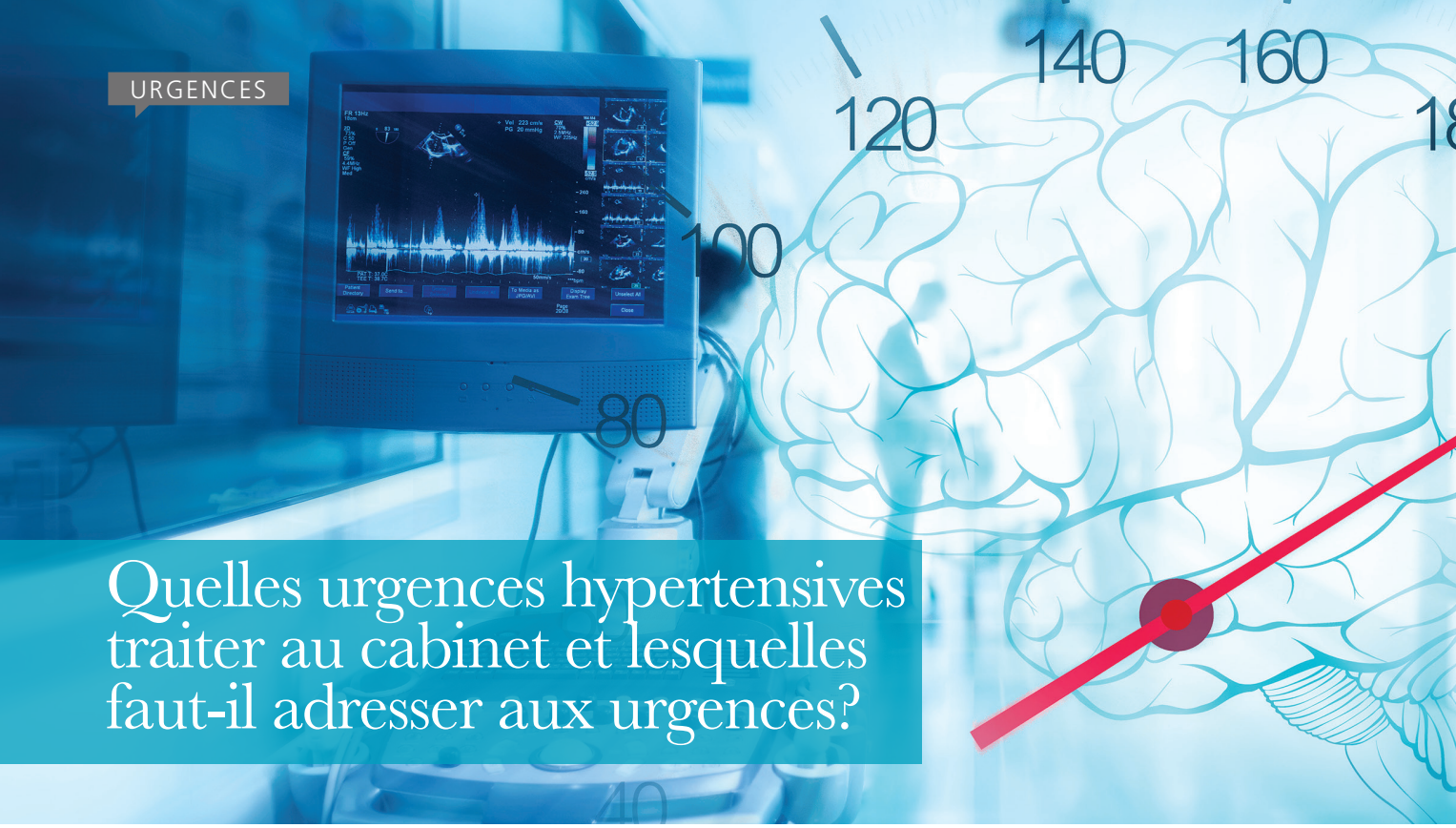


Evolution du score mNIS+7 d'évaluation de la neuropathie dans l'étude de phase 3 Apollo.



- Une différence significative du score mNIS+7 entre le groupe patisiran et le groupe placebo a été observée à 18 mois.
- Dans l'extension en mode ouvert (OLE), les patients qui sont passés du placebo au patisiran ont montré un arrêt rapide de la progression de la neuropathie.

D'après Adams D et al., NEJM 2018, 379 : 11-21; Lancet Neurol 2021 Jan;20(1):49-59



Quelles urgences hypertensives traiter au cabinet et lesquelles faut-il adresser aux urgences?

Trente à quarante pourcents de la population dans le monde souffrent d'hypertension. En dépit de l'amélioration de la prise en charge, 2 à 3% des hypertendus présenteront au moins une fois dans leur vie une urgence hypertensive définie comme poussée hypertensive (augmentation rapide de la pression artérielle avec des valeurs supérieures à 180/110 mmHg) avec atteinte viscérale nécessitant une prise en charge hospitalière. D'autres hypertendus – et ils sont bien plus nombreux proportionnellement – présenteront une crise hypertensive sans atteinte organique qui peut être prise en charge en ambulatoire. Tour d'horizon de ces deux entités.

Dr Isabelle Catala

Avec le vieillissement de la population et le mode de vie occidentalisé même dans les pays en développement, la prévalence de l'hypertension artérielle devrait augmenter de 15 à 20% dans le monde d'ici 2030. Un milliard de terriens devrait donc être concerné. Même si la prise en charge a été facilitée par des recommandations internationales et la mise sur le marché de nouvelles molécules, il n'en reste pas moins que chaque année, un nombre relativement constant d'hypertendus va présenter une élévation de la pression artérielle (PA) avec des valeurs supérieures à 180/110 mmHg, une pathologie désignée sous le terme «HTA sévère» lorsqu'elle survient de façon progressive et «crise hypertensive» lorsque l'augmentation des chiffres tensionnels est rapide.

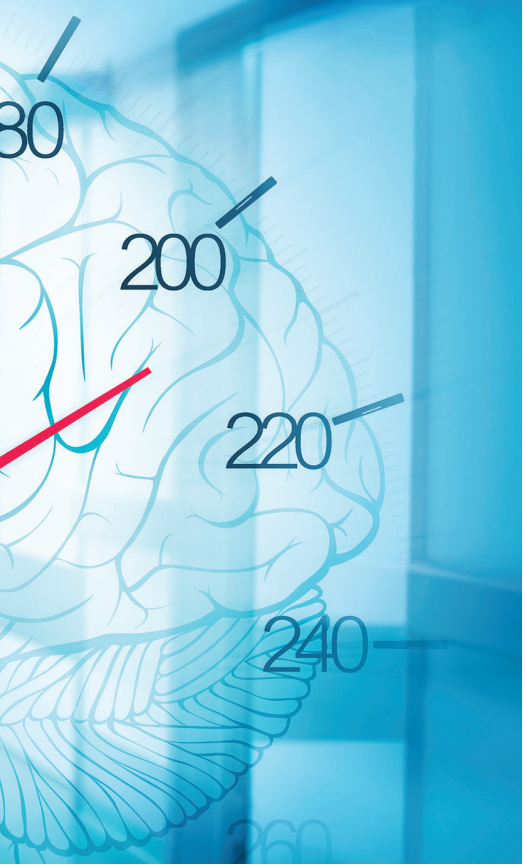
La crise hypertensive est subdivisée en urgence hypertensive relative sans atteinte organique aiguë *(hypertensive urgency)* et en urgence hypertensive absolue avec atteinte aiguë des organes cibles (*hypertensive emergency*). Cette différenciation pronostique et thérapeutique permet de reconnaitre les situations aiguës menaçant le pronostic vital, qui requièrent un traitement immédiat. Les patients en urgence hypertensive relative ne présentent pas de risque cardiovasculaire accru à court terme (OAP, dissection aortique, encéphalopathie hypertensive…).

D'une manière générale, il n'existe pas de valeur seuil de PA pour le développement d'une urgence hypertensive absolue, car la vitesse d'élévation de la PA est plus importante que la valeur mesurée à elle seule; néanmoins, la valeur >180/110 mmHg est le plus souvent retenue.

Le terme autrefois utilisé d'«hypertension maligne» faisait référence à la mortalité élevée à une époque où des possibilités thérapeutiques étaient limitées. Il désignait la survenue simultanée d'une PA très élevée et d'atteintes microangiopathiques systémiques (rétinopathie, insuffisance rénale aiguë, microangiopathie thrombotique).

Physiopathologie

La majorité des patients pris en charge pour une urgence hypertensive présente une hypertension chronique préexistante, dans 20 à 40% on retrouve une cause rénale. L'hypertension es-



Anamnèse et symptômes

ANAMNÈSE
• Antécédents d'HTA (personnels et familiaux), durée d'évolution de la maladie. • Antécédents de maladies cardio-vasculaires ou de pathologies chroniques (rénales en particulier). • Traitement anti-hypertenseur: molécule, effet (automesure tensionnelle), compliance. • Prise de traitements favorisants d'hypertension (corticoïdes, AINS) ou de toxiques (alcool, cocaïne).
SYMPTÔMES
• Neurologiques: léthargie, somnolence, céphalées, crise convulsive, vertiges, troubles visuels, déficit sensitif ou moteur, confusion, nausées, vomissements. • Cardiologiques: douleur thoracique rétrosternale, transfixiante ou descendante dans la région épigastrique, dyspnée, orthopnée, œdème des membres inférieurs. • Homéostasie hydroélectrolytique: soif, polyurie, hématurie, prise de poids.

sentielle est souvent insuffisamment contrôlée, soit en raison d'un traitement inadéquat, soit en raison d'une mauvaise observance. Des cas sont aussi typiquement décrits chez des personnes souffrant de syndrome d'apnée du sommeil, de phéochromocytome, chez les femmes enceintes (éclampsie) ou chez les consommateurs de drogue (cocaïne, amphétamines…). Les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ciclosporine, le métoclopramide et les inhibiteurs de l'angiogenèse peuvent également déclencher une crise hypertensive.

L'élévation aiguë de la PA est liée à l'activation du système nerveux sympathique et les vasoconstricteurs humoraux entraînent une vasoconstriction, une tachycardie et une augmentation de la contractilité du myocarde. Il en résulte des lésions endothéliales vasculaires avec leur corolaire d'effets pro-coagulants et pro-inflammatoires.

En cas d'urgence hypertensive absolue, le cerveau (accident vasculaire cérébral [AVC] ischémique/hémorragique ou syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR] dans le cadre d'une encéphalopathie hypertensive), la rétine, le cœur (SCA, insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire), les gros vaisseaux (dissection aortique) et les reins (néphrosclérose hypertensive aiguë) peuvent être atteints.

Diagnostic

Anamnèse et évaluation

Devant un patient qui se présente aux urgences ou au cabinet du praticien avec une HTA sévère (> 180/110 mmHg), il est crucial d'évaluer rapidement s'il s'agit d'une urgence hypertensive nécessitant une prise en charge hospitalière immédiate ou d'une HTA sévère isolée pouvant être gérée en ambulatoire. L'anamnèse doit être détaillée et rechercher les symptômes évocateurs d'une atteinte d'organe aiguë mais également en parallèle des éléments étiologiques de l'HTA sévère aiguë.

Examen clinique

La PA doit être mesurée avec un brassard de taille adaptée et au niveau des deux bras afin de pouvoir par exemple déceler une différence de PA évocatrice d'une dissection aortique (>15 mmHg). Cette mesure doit être répétée puisque la TA se normalise après 20 à 30 minutes de repos chez près de 30% des patients se présentant avec une HTA sévère.

L'examen neurologique vise à évaluer l'état de conscience et à détecter des déficits focaux et des limitations du champ visuel. Les patients devraient théoriquement faire l'objet d'un examen du fond d'œil, car une rétinopathie sévère est pertinente sur le plan pronostique et peut indiquer d'autres atteintes des organes cibles, notamment des dommages microvasculaires et rénaux (classification des résultats de l'examen du fond d'œil selon Keith-Wagener-Barker, grade 1-4). Hélas, de moins en moins de généralistes et d'urgentistes sont formés à la réalisation de cet examen.

L'examen cardiovasculaire a pour objectif de rechercher de façon ciblée des signes d'insuffisance cardiaque. Un souffle cardiaque diastolique peut indiquer une insuffisance aortique dans le cadre d'une dissection aortique de type A au même titre qu'un pouls plus faible voire absent d'un côté au niveau

des membres inférieurs. Un souffle au niveau des artères rénales peut constituer un signe de sténose des artères rénales.

Examens complémentaires
L'indication d'examens complémentaires n'est pas systématique, elle est fonction des manifestations cliniques.

Urgence hypertensive absolue

Lorsqu'un patient se présente en cabinet pour une urgence hypertensive avec signes d'atteinte d'organe, il doit être conduit au plus vite aux urgences pour une prise en charge thérapeutique et étiologique.

Le traitement de l'UH sera dicté par le type d'atteinte d'organe et le but du traitement sera de contrôler la TA afin de limiter l'entendue des dommages d'organes.

Dans la plupart des cas, le traitement sera intraveineux et un monitoring hémodynamique rapproché (dans une unité de soins intensifs ou soins intermédiaires selon les centres) sera nécessaire. L'intensité et la vitesse cible de baisse de la TA ainsi que les médicaments intraveineux à utiliser sont largement dépendants du contexte clinique et du type d'UH. Globalement, une baisse immédiate mais contrôlée de la TA est nécessaire dans la plupart des situations (par exemple œdème pulmonaire aigu cardiogénique, dissection aortique, syndrome coronarien aigu), sauf dans le cas de l'AVC ischémique aigu. En effet, dans cette situation et en l'absence d'HTA très sévère (> 220/120 mmHg), il a été démontré qu'une baisse trop rapide de la pression artérielle durant les 5 à 7 premiers jours est associée à des effets neurologiques négatifs. Bien que la Société Européenne d'Hypertension ait proposé des recommandations en 2018, les protocoles sont généralement adaptés individuellement selon les patients.

Quels examens complémentaires aux urgences?

Laboratoire:
- NFS: hémoglobine, plaquettes.
- Ionogramme et chimie: créatinine, sodium, potassium, LDH, haptoglobine.
- Analyse d'urines: protéinurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie.

Examens diagnostiques:
- ECG: ischémie, arythmie, HVG.
- Fond d'œil: hémorragie, exsudats; œdème papillaire.

Selon le contexte:
- Enzymes cardiaques: troponine, CPK.
- Radiographie du thorax: cardiomégalie, signes d'OAP.
- Échographie transthoracique: cœur et poumons.
- IRM cérébrale ou scanner: recherche d'hémorragies.
- Angioscanner thoraco-abdominal: recherche de dissection.
- Échographie rénale: analyse de l'anatomie des reins et des voies urinaires.

Urgence hypertensive relative

En cas d'urgence hypertensive relative, un traitement trop agressif (généralement par voie intra-veineuse) peut déclencher une hypoperfusion des organes, associée à une morbidité accrue. Chez environ un tiers des patients, le repos à lui seul permet de réduire la PA. Chez les patients asymptomatiques, il n'est pas procédé à un abaissement de la PA en urgence; en revanche, le traitement à long terme de l'hypertension artérielle doit être intensifié. Dans le cas où l'hypertension artérielle n'était jusqu'alors pas connue, un traitement antihypertenseur oral doit être initié. Le choix du médicament dépend de la sévérité et du type d'atteinte des organes cibles, du mécanisme pathogénique sous-jacent de l'hypertension, des propriétés pharmacologiques et de la disponibilité de la substance, ainsi que des comorbidités.
Chez les patients symptomatiques au cabinet (douleurs thoraciques, céphalées, vertiges), un antihypertenseur oral peut être administré (par ex. nifédipine à libération prolongée 20 mg). Outre la nifédipine, il est possible d'administrer des bêtabloquants avec activité alphabloquante supplémentaire (par ex. carvédilol), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (par ex. énalapril) ou des sympatholytiques centraux (par ex. clonidine). Une surveillance au cabinet pendant quelques heures est parfois nécessaire.
Si la PA s'abaisse, des contrôles de suivi ambulatoires étroits sont essentiels afin d'optimiser le traitement antihypertenseur. ■

Bibliographie:
- Janke AT, et coll. Trends in the Incidence of Hypertensive Emergencies in US Emergency Departments From 2006 to 2013. J Am Heart Assoc. 2016;5(12).
- Patel KK, et coll., Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. JAMA Intern Med. 2016;176(7):981–8.
- Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. N Engl J Med. 2019;381(19):1843–52.
- Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. Am J Emerg Med. 1985;3(6, Suppl):10–5.
- Williams B, et coll. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953–2041.
- Whelton PK, et coll. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2018;138(17):e426–83.

L'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) est une maladie génétique, évolutive et fatale.[1]

Bien que rare à l'échelle mondiale, elle est **hautement prévalente dans certaines zones endémiques comme le Portugal**.[1,2]

Une prise en charge précoce est indispensable
NE MANQUEZ PAS LE DIAGNOSTIC !

Tableau clinique de l'hATTR[3]

Neuropathie périphérique progressive inexpliquée avec ≥ 1 des symptômes suivants :

- Dysautonomie
- Troubles de la marche et/ou troubles sensoriels
- Perte de poids inexpliquée
- Syndrome du canal carpien bilatéral
- Histoire familiale d'amylose
- Manifestations cardiovasculaires
- Opacités vitréennes
- Néphropathie

Plus d'info sur l'ARN interférence sur
www.alnylam.lu

L'ARN interférence a transformé le paysage thérapeutique de l'amylose hATTR avec polyneuropathie.[4]

ONPATTRO®▼ (patisiran) est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.[5]

onpattro▼
Patisiran, 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

▼ 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 RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Onpattro 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque mL contient du patisiran sodique correspondant à 2 mg de patisiran. Chaque flacon contient du patisiran sodique correspondant à 10 mg de patisiran formulé sous la forme de nanoparticules lipidiques.Excipients à effet notoire Chaque mL de solution à diluer contient 3,99 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). Solution homogène, opalescente, de couleur blanc à blanc cassé (pH d'environ 7). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Onpattro est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose. Posologie La posologie recommandée d'Onpattro est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines. La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids ≥ 100 kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg. Le traitement doit être instauré le plus tôt possible après l'apparition des symptômes (voir rubrique 5.1 du RCP). La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie progresse vers une polyneuropathie de stade 3 doit être prise selon l'appréciation du médecin, en fonction de l'évaluation globale des bénéfices et des risques (voir rubrique 5.1 du RCP). Une supplémentation en vitamine A à la dose d'environ 2500 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par Onpattro (voir rubrique 4.4 du RCP). *Prémédication requise* Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'Onpattro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) (voir rubrique 4.4 du RCP). Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion : - Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent) - Paracétamol oral (500 mg) - Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphénhydramine ou son équivalent) - Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent). Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale. Si le tableau clinique le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives d'Onpattro, sans survenue de RLP avant toute réduction de la prémédication par corticoïdes. Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). *Dose oubliée* En cas d'oubli d'une dose, Onpattro doit être administré dès que possible. - Si Onpattro est administré dans les 3 jours suivant l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration en suivant le calendrier initial des perfusions du patient. - Si Onpattro est administré plus de 3 jours après l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration toutes les 3 semaines à compter de la date de la nouvelle perfusion. Populations particulières *Patients âgés* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP). *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ 1 x LSN et AST > 1 x LSN, ou bilirubine > 1,0 à 1,5 x LSN et tout autre taux d'AST). Onpattro n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). *Insuffisance rénale* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²). Onpattro n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité d'Onpattro chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Onpattro est destiné à un usage intraveineux. - Onpattro doit être dilué avant la perfusion intraveineuse (voir les instructions à la rubrique 6.6 du RCP). - Une ligne de perfusion dédiée contenant un filtre en polyéthersulfone (PES) de 1,2 microns pour perfusion en ligne doit être utilisée. L'ensemble du matériel et des lignes de perfusion doivent être exempt de di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP). - La solution diluée d'Onpattro doit être perfusée par voie intraveineuse, sur une durée de 80 minutes environ, à un débit initial de perfusion d'environ 1 mL/min pendant les 15 premières minutes, suivi d'un débit augmenté à environ 3 mL/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion pourra être prolongée en cas de RLP (voir rubrique 4.4 du RCP). - Onpattro doit être administré par le biais d'une ligne d'accès veineux à écoulement libre. Le site de perfusion doit être contrôlé pour déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration. Une suspicion d'extravasation doit être prise en charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non-vésicants. - Le patient doit être surveillé pendant la perfusion et, si le tableau clinique le justifie, après la perfusion (voir rubrique 4.4 du RCP). - À l'issue de la perfusion, la ligne d'administration intraveineuse doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour avoir l'assurance que tout le médicament a été administré. La perfusion d'Onpattro à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré au moins 3 perfusions en l'établissement de soins. La décision d'administrer des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et recommandation du médecin référent. Les perfusions à domicile doivent être effectuées par un professionnel de santé. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Onpattro étaient l'œdème périphérique (29,7 %) et les réactions liées à la perfusion (18,9 %). Le seul effet indésirable qui a entraîné l'arrêt d'Onpattro était une réaction liée à la perfusion (0,7 %). Liste des effets indésirables Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA et par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100). Effets indésirables signalés pour Onpattro à la dose de 300 microgrammes par kg Infections et infestations : Fréquent : Bronchite, Sinusite, Rhinite. Affections du système immunitaire : Très Fréquent : Réaction liée à la perfusion. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Fréquent : Vertige. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : Dyspnée. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Dyspepsie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Érythème. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Arthralgie, Spasmes musculaires. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Œdème périphérique ; Peu fréquent : Extravasation. Description d'effets indésirables particuliers *Réactions liées à la perfusion (RLP)* Les symptômes des RLP comprennent, sans toutefois s'y limiter : arthralgie ou douleurs (y compris les douleurs dorsales, cervicales ou musculo-squelettiques), bouffées vasomotrices (y compris un érythème de la face ou une sensation de chaleur cutanée), nausées, douleurs abdominales, dyspnée ou toux, gêne ou douleurs thoraciques, céphalées, éruption cutanée, prurit, frissons, étourdissements, fatigue, accélération de la fréquence cardiaque ou palpitations, hypotension pouvant inclure la syncope, hypertension, œdème facial. Dans les études cliniques, tous les patients ont reçu une prémédication avec un corticoïde, du paracétamol et des antihistaminiques H1 et H2 pour réduire le risque de RLP. Dans l'étude contrôlée par placebo menée en double aveugle, 18,9 % des patients traités par Onpattro ont présenté des RLP, contre 9,1 % des patients traités par le placebo. Chez les patients traités par Onpattro, toutes les RLP étaient d'intensité légère (95,2 %) ou modérée (4,8 %). Parmi les patients traités par Onpattro qui ont connu une RLP, 78,6 % ont présenté leur première RLP au cours des 2 premières perfusions. La fréquence des RLP a diminué avec le temps. Certains patients présentaient encore des RLP après 18 mois de traitement, et chez quelques patients, les RLP sont restées fréquentes. Peu de RLP ont entraîné l'interruption de la perfusion. Les RLP ont entraîné l'arrêt définitif d'Onpattro chez moins de 1 % des patients lors des études cliniques. Pour la prise en charge clinique des RLP, voir la rubrique 4.4 du RCP. Œdème périphérique Dans l'étude contrôlée par placebo, un œdème périphérique a été signalé chez 29,7 % des patients traités par Onpattro et 22,1 % des patients traités par le placebo. Tous les événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement. Chez les patients traités par Onpattro, la fréquence des événements a diminué au fil du temps. *Extravasation* Une extravasation a été observée dans moins de 0,5 % des perfusions lors des études cliniques. Les signes et symptômes comprenaient une phlébite ou une thrombophlébite, un gonflement au site d'injection ou de perfusion, une dermatite (inflammation sous-cutanée), une cellulite, un érythème ou une rougeur au site d'injection, une sensation de brûlure ou une douleur au site d'injection. Autre(s) population(s) particulière(s) *Patients ayant reçu une transplantation hépatique* Dans une étude menée en ouvert chez 23 patients atteints d'amylose hATTR et présentant une progression de la polyneuropathie après une transplantation hépatique, le profil de sécurité du patisiran était conforme à celui obtenu lors des études cliniques précédentes (voir rubrique 5.1 du RCP).Immunogénicité La présence d'anticorps anti-médicament dirigés contre Onpattro a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps spécifiques du PEG_{2000}-C-DMG, un composant lipidique exposé à la surface d'Onpattro. Dans les études cliniques contrôlées par placebo et menées en ouvert, 7 des 194 patients (3,6 %) atteints d'amylose hATTR ont développé des anticorps anti-médicament pendant le traitement par Onpattro. Un autre patient avait des anticorps anti-médicament préexistants. Les titres d'anticorps anti-médicament étaient faibles et transitoires, sans aucun signe d'effets sur l'efficacité clinique, le profil de sécurité ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique d'Onpattro. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou, site internet:www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail:adr@afmps.be. **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Pays-Bas **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/18/1320/001 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2023 **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

1. Adams D, et al. Nat Rev Neurol. 2019;15(7):387-404. **2.** Inês M, et al. Neuroepidemiology. 2018;51(3-4):177-182. **3.** Conceição I et al. J Peripher Nerv Syst. 2016;21(1):5-9. **4.** Kristen AV, et al. Neurodegener Dis Manag. 2019;9(1):5-23. **5.** ONPATTRO®. Résumé des Caractéristiques Produit.

Alnylam Belgium SRL - Rond-point Robert Schuman, 6 - 1040 Bruxelles - Belgique
© 2023 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés.
ONP-LUX-00004 - date de révision: mars 2023

Alnylam PHARMACEUTICALS
CHALLENGE ACCEPTED

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

Monitoring des études cliniques

Les études cliniques reposent avant tout sur le respect des droits et de la sécurité des êtres humains, des exigences éthiques et réglementaires et de la qualité des données recueillies.

La norme E6(R2) ICH-GCP (Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques), mentionne le terme monitoring comme suit:

«L'action de superviser le déroulement d'un essai clinique et de s'assurer qu'il est mené, enregistré et rapporté conformément au protocole, aux procédures opératoires standardisées (POS), aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables.»

Au Luxembourg, le Centre d'investigation clinique et épidémiologique (CIEC) soutient les institutions de recherche et de santé, ainsi que les acteurs internationaux du monde académique et de l'industrie pharmaceutique, en leur offrant un support de haute qualité dans la conduite des projets de recherche clinique, y compris les activités de MONITORING.

Au cours des dix dernières années, le CIEC a inclus plus de 15.000 participants dans 140 projets de recherche, ainsi que dans des essais cliniques menés par des hôpitaux, des universités, des instituts de recherche ou des entreprises pharmaceutiques.

Quel est l'objectif du monitoring?

L'objectif du monitoring de l'étude est de:

- garantir le respect des droits, de la sécurité et du bien-être des participants;
- garantir la qualité, l'intégrité et la fiabilité des données collectées;
- assurer la protection et la confidentialité des données;
- s'assurer que les normes et les procédures suivies soient conformes au protocole.

L'intervention du moniteur clinique est essentielle pour garantir le succès d'une étude ou d'un essai clinique. Le moniteur fait le lien entre les promoteurs, les autorités compétentes, le comité d'éthique et les sites cliniques. Le promoteur est la personne physique, la société ou l'institution qui prend l'initiative d'un essai clinique et en assume les responsabilités et le financement.

Qui effectue le monitoring?

Le monitoring est généralement effectué par un attaché de recherche clinique (ARC). Les moniteurs sont:

a) nommés par le promoteur de l'étude/essai,
b) formés de manière appropriée et disposent des connaissances scientifiques et/ou cliniques nécessaires

pour assurer un suivi adéquat de l'essai,

c) familiarisés avec le protocole, le consentement éclairé, le(s) produit(s) soumis à l'investigation et toute autre information écrite fournie aux participants, les procédures opératoires standardisées («POS») du promoteur, les bonnes pratiques cliniques (BPC) ainsi que les exigences réglementaires applicables.

Quel est le rôle principal du moniteur?

L'ARC peut effectuer, entre autres, les activités suivantes:

- ✔ vérifier que l'investigateur principal suit la version du protocole approuvée par les autorités réglementaires,
- ✔ vérifier que seuls les participants éligibles ont été inclus dans l'étude,
- ✔ vérifier que les formulaires de consentement éclairé ont été obtenus et sont conformes,
- ✔ vérifier que les documents sources sont exacts, complétés et mis à jour,
- ✔ vérifier que le dossier investigateur est bien présent et à jour,
- ✔ vérifier que les données sont correctement saisies dans le cahier d'observation,
- ✔ vérifier que les écarts par rapport au protocole de l'étude sont bien documentés et signalés,
- ✔ vérifier que tous les événements indésirables (EI) ou les événements indésirables graves (EIG) ont été signalés et rapportés conformément au protocole,
- ✔ prendre les mesures appropriées pour éviter que les déviations observées ne se reproduisent plus.

Types de monitoring

Monitoring à distance: Lors d'une visite de monitoring à distance, l'ARC a un accès à distance aux dossiers médicaux électroniques des participants. Des copies pseudonymisées des documents sources sont partagées en conformité avec les lois nationales applicables. Parallèlement, un appel vidéo avec l'équipe du site peut s'avérer nécessaire.

Monitoring hors site: Cette option peut inclure des appels téléphoniques ou des vidéoconférences afin de discuter de l'étude avec le personnel du site. Le monitoring hors site doit être complété à posteriori par au moins une visite de monitoring sur site.

Monitoring sur site: Ce type de monitoring permet d'accéder directement à l'ensemble des données sources et de vérifier la conformité avec les données encodées, de contrôler l'identité des participants et de discuter en face à face avec le personnel du site.

Étapes à effectuer avant le monitoring

Plan de monitoring clinique (CMP): Le promoteur doit élaborer un plan de monitoring clinique. Ce plan décrit la stratégie de monitoring, les responsabilités en matière de monitoring, les différentes méthodes de monitoring à utiliser, ainsi que leur justification. Le plan détaille toutes les activités à mener au cours du monitoring. La visite de monitoring peut prendre beaucoup de temps, il est donc nécessaire de discuter à l'avance de la date de réalisation de la visite avec l'équipe en charge de l'étude pour connaître sa disponibilité. Cela lui permet également de préparer les documents nécessaires et de compléter les informations manquantes.

Calendrier de monitoring: La visite de monitoring peut prendre beaucoup de temps, il est donc nécessaire de discuter à l'avance de la date de réalisation de la visite avec l'équipe en charge de l'étude pour connaître sa disponibilité. Cela lui permet également de préparer les documents nécessaires et de compléter les informations manquantes.

Visites de monitoring

Visite d'initiation du site ou visite de mise en place: Afin de confirmer que le site est prêt, une visite d'initiation est effectuée avant son activation. Au cours de cette visite, l'ARC forme le personnel du site aux documents essentiels et vérifie que le site est prêt à exécuter correctement le protocole.

À la fin de cette visite, l'ARC s'assure que l'investigateur principal comprend et accepte la responsabilité de superviser la conduite de l'étude conformément au protocole/à l'amendement et aux exigences réglementaires, et que l'équipe de l'étude possède les qualifications nécessaires pour mener à bien le projet de recherche clinique. En outre, l'ARC confirme que les rôles et les responsabilités sont clairement définis pour chaque membre du site.

Visite de monitoring du site: Les principaux objectifs des visites de monitoring sont de documenter et de rapporter sur l'avancement de l'étude, de s'assurer que l'étude est menée conformément au protocole approuvé, de veiller à ce que le personnel du site soit toujours formé de manière appropriée, que les obligations du site soient respectées et, enfin, d'examiner les données cliniques disponibles et les documents sources.

L'étendue et le nombre de visites de monitoring au cours de l'étude seront décrits et définis dans le plan de monitoring et dépendront des risques et de la complexité de l'étude.

À la fin de chaque visite de monitoring, l'ARC va rencontrer l'investiga-

> «L'intervention du moniteur clinique est essentielle pour garantir le succès d'une étude ou d'un essai clinique.»

teur principal ou l'équipe du site pour discuter ensemble des constatations relevées et demander, si nécessaire, des précisions supplémentaires.

En outre, l'ARC doit discuter, avec l'investigateur principal ou l'équipe du site, de l'état d'avancement du recrutement, de tout EI/EIG subi par les participants, de la documentation de l'étude et éventuellement définir une nouvelle date pour la prochaine visite de monitoring. Le personnel du site peut collaborer avec l'ARC pendant la visite, afin de résoudre immédiatement les incohérences observées et répondre à toute question.

Visite de clôture du site: La visite de clôture de l'étude sera effectuée à la fin de l'étude. Au cours de cette visite, l'ARC vérifie que toutes les observations documentées lors des visites de monitoring précédentes ont été corrigées et résolues.

À la fin de la visite de clôture, l'ARC rencontrera l'investigateur principal et l'équipe du site pour discuter des observations faites au cours de la visite, des délais de conservation des documents liés à l'étude, de la notification de fin d'étude au comité d'éthique et aux autorités compétentes et de toute question en suspens à la clôture de l'étude, ainsi que des actions à entreprendre pour les résoudre.

Au cours de cette visite, l'ARC doit présenter un bref résumé des activités du site, en mentionnant toutes les observations et les déviations observées. Parallèlement, l'ARC doit faire référence à tous les aspects qui se sont bien déroulés et à toutes les actions correctives mises en œuvre pendant

la conduite de l'étude. Cette discussion est essentielle pour comprendre les problèmes éventuels et les raisons pour lesquelles certains aspects de l'étude n'ont pas pu être menés comme prévu. En outre, les leçons tirées de chaque projet sont un atout précieux à prendre en compte lors de la planification d'études futures.

Les mesures à prendre après le monitoring

Rapport de monitoring: Le moniteur soumet un rapport écrit au promoteur après chaque visite. Les rapports comprennent un résumé des éléments examinés, les observations du moniteur concernant les faits importants, les déviations aux protocoles, les mesures prises ou à prendre et/ou les mesures recommandées pour assurer la conformité des données de l'étude.

La revue et le suivi du rapport de monitoring par le sponsor, ainsi que les résultats des activités de monitoring, doivent être documentés de manière suffisamment détaillée pour permettre la vérification de la conformité avec le plan de monitoring.

Lettre de suivi de monitoring: Toutes les actions en cours et mentionnées dans le rapport de la visite de monitoring seront reprises dans la lettre de suivi. La lettre de suivi comprend un résumé des éléments monitorés lors de la visite et une description des actions à effectuer par l'équipe du site pour les résoudre. L'ARC envoie une lettre de suivi au site clinique pour chaque visite de site: visite d'initiation, visite de monitoring et visite de clôture.

En résumé, le MONITORING assure la qualité des données et la transparence des études cliniques. ■

> «Au cours des dix dernières années, le CIEC a inclus plus de 15.000 participants dans 140 projets de recherche, ainsi que dans des essais cliniques menés par des hôpitaux, des universités, des instituts de recherche ou des entreprises pharmaceutiques.»

Référence:
Guideline, ICH Harmonised. «Integrated addendum to ICH E6 (R1): guideline for good clinical practice E6 (R2).» Current Step 2 (2015): 1-60.

Zovirax DUO

HALEON

ZOVIRAX DUO 50MG/G + 10 MG/G 2 G TUBE | **PP: 12,62 €**

SEUL* ZOVIRAX DUO

ARRÊTE LE VIRUS ET AIDE À PRÉVENIR LA FORMATION DE VÉSICULE**

FORMULE 2-EN-1 UNIQUE

LA SEULE CRÈME CONTRE LES BOUTONS DE FIÈVRE AVEC EFFET CLINIQUEMENT PROUVÉ QUI PEUT EMPÊCHER LA FORMATION D'UNE VÉSICULE.[1]

Zovirax Duo doit être utilisé dès les PREMIERS signes d'un bouton de fièvre (picotement, rougeur, gonflement) pour réduire les risques de formation d'une vésicule.[1]

Une double action révolutionnaire bloque la réplication du HSV-1 et réduit l'inflammation, les rougeurs et les démangeaisons.[2-5]

ANTI-VIRAL 5% ACICLOVIR — Zovirax DUO — ANTI-INFLAMMATOIRE HYDROCORTISONE 1%

DENOMINATION DU MEDICAMENT Zovirax Duo 50 mg/g et 10 mg/g crème **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 gramme de crème contient 50 mg d'aciclovir et 10 mg d'hydrocortisone. Excipients à effet notoire: 67,5 mg d'alcool cétostéarylique, 8 mg de laurylsulfate de sodium et 200 mg de propylene glycol par gramme de crème. **FORME PHARMACEUTIQUE** Crème • Crème blanche à jaunâtre. **DONNEES CLINIQUES** Indications thérapeutiques. Traitement des signes précoces et des symptômes de l'herpès labial récurrent (boutons de fièvre) pour réduire l'évolution du bouton de fièvre en lésions ulcératives chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (âgés de 12 ans et plus). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie *Adultes et adolescents (12 ans et plus):* Zovirax Duo doit être appliqué 5 fois par jour pendant 5 jours (soit toutes les 3-4 heures environ sans application nocturne). Le traitement doit être initié aussi précocement que possible, de préférence immédiatement après l'apparition des premiers signes ou symptômes. Une quantité suffisante de crème devrait être appliquée à chaque fois pour couvrir toutes les lésions affectées, y compris les bords extérieurs des lésions si besoin. Le traitement est de 5 jours. Si les lésions sont toujours présentes 5 jours après la fin du traitement, il devrait être conseillé aux patients de consulter un médecin. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Zovirax Duo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été encore établies. **MODE D'ADMINISTRATION** Voie cutanée uniquement. Les patients doivent laver leurs mains avant et après l'application de la crème, et éviter un frottement excessif des lésions ou de les toucher avec une serviette, afin d'éviter d'aggraver ou de transmettre l'infection. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au substances actives, au valaciclovir, ou à l'un des excipients. Utilisation en cas de lésions cutanées dues à des virus autres que herpes simplex, ou à des infections cutanées d'origine fongique, bactérienne ou parasitaire. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et fréquences. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1,000, <1/100), rare (≥1/10,000, <1/1,000), très rare (<1/10,000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Réactions / Effets indésirables	Fréquence
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Sécheresse ou desquamation de la peau	Fréquent
	Sensations passagères de brûlure picotement, piqûre (après application du produit) Démangeaisons	Peu fréquent
	Erythème Modification de la pigmentation Eczéma de contact survenant après l'application a été observé en cas d'application sous occlusion lors d'études de tolérance cutanée. Lorsque des tests de sensibilité ont été menés, la substance réactive était l'hydrocortisone ou un composant de la crème. Réaction au site d'application, incluant des signes et symptômes d'inflammation	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité immédiate incluant œdème de Quincke	Très rare
Affections oculaire	Vision, trouble	Fréquence indéterminée

D'après l'expérience suite à la commercialisation avec la substance active aciclovir seule, des réactions d'hypersensibilité immédiate incluant œdème de Quincke ont été identifiée comme une réaction indésirable très rare. *Population pédiatrique* Le profil de sécurité chez l'adolescent (12-17 ans) était sililaire à celui de l'adulte.

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 : **POUR LA BELGIQUE** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, E-mail: adr@afmps.be **POUR LE LUXEMBOURG** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr *ou* Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **MODE DE DÉLIVRANCE:** Médicament non soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v, Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, 1300 Wavre **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE379136 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 29 mars 2021

*Parmi les traitements disponibles sans ordonnance. **Quand utilisé au premier picotement.

[1] Hull CM et al. J Am Acad Dermatol 2011; 64:696.e1-696.e11. [2] Zovirax Duo SmPC, 2016. [3] Elion GB. J Med Virol 1993; 1:2–6. [4] Zhai H et al. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2000; 13:352–357. [5] PubMed Health. Hydrocortisone (on the skin). Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171913/ (accessed November 2020).

PM-BE-ZOV-23-00002 | Date of preparation: 02/2023. Trade marks are owned by or licensed to the Haleon group of companies. ©2023 Haleon group of companies or its licensor. Information exclusively intended for HCPs.

Zovirax DUO

Professeur Renaud Louis

GOLD 2023† : une simplification et des nouveautés bien utiles dans la BPCO

C'est presque devenu une tradition : chaque année depuis 2017, la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease publie un rapport et une actualisation de ses recommandations en matière de BPCO. Le Journal du Médecin a discuté de la nouvelle édition avec le professeur Renaud Louis CHU Liège, l'occasion d'aborder des éléments clés d'un diagnostic adéquat et d'un traitement adapté.

JdM : Les nouveautés incluses dans ce nouveau rapport sont-elles importantes ?

Professeur Renaud Louis : Oui, certainement, et les changements sont profonds. Par exemple, si on sait que le tabagisme reste le principal facteur de risque de BPCO dans les pays à revenu élevé, on reconnait plus clairement aujourd'hui d'autres facteurs d'apparition de la maladie. Certains cas sont d'origine **génétique**, comme le déficit en α-1 antitrypsine, mais ils sont très rares. D'autres sont liés à un **trouble du développement pulmonaire** au cours de l'enfance et de l'adolescence, et donc à un « capital pulmonaire » devenant plus rapidement insuffisant au cours du vieillissement. S'y ajoutent les BPCO **d'origine environnementale,** dues au tabagisme ou à des polluants extérieurs divers comme des feux à répétition (par exemple, la cuisson continue au feu de bois dans certains pays moins développés). On y ajoute des cas liés à des **infections**, notamment des séquelles de tuberculose, les BPCO liées à la présence d'un **asthme**, et celles qui restent de **cause inconnue** (1).

JdM : La définition même de la BPCO s'en trouve-t-elle modifiée ?

R.L. : Elle est toujours basée sur des altérations fonctionnelles : fondamentalement, on parle toujours de BPCO lorsque l'indice de Tiffeneau après bronchodilatation est inférieur à 70 %. Mais, dorénavant, on ne tient plus compte du fait que ces altérations soient irréversibles ou non. (1).

JdM : Mais cet indice est-il toujours réduit dans des cas faisant clairement penser à une BPCO ?

R.L. : Effectivement, certains patients fumeurs ne présentent pas une diminution de l'indice de Tiffeneau alors qu'on observe par ailleurs chez eux une diminution du VEMS et/ou de la capacité vitale fonctionnelle, une diminution pouvant être associée à des signes d'hyperdistension ou d'atteinte de la capacité de diffusion. L'existence de ce type de patients est désormais reconnue par GOLD, qui les appelle des patients avec PRISm (*Preserved Ratio Impaired Spirometry*). Leur spirométrie est altérée mais avec un ratio préservé, tout en notant qu'il ne s'agit pas d'un syndrome restrictif pur comme on en rencontre dans les fibroses pulmonaires. Le problème est que cette catégorie de patients n'a encore jamais été prise en compte dans les études pharmacologiques, et que nous manquons donc de recommandations à leur sujet(1).

JdM : La place du CT-scan a-t-elle évolué dans la gestion de la BPCO ?

R.L. : Jusqu'ici, cette place n'apparaissait en effet pas clairement parmi les moyens d'investiguer une BPCO diagnostiquée. Or, certains patients peuvent également présenter des **bronchiectasies**, entrainant une forte production de sputum et des infections souvent fréquentes. En fonction de ces éléments ou lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale de **réduction volumique** pour réduire la dyspnée dans des cas très sévères, le CT-scan est pleinement indiqué selon GOLD. Il l'est aussi dans le cadre du **dépistage du cancer pulmonaire**, puisque le tabagisme est la cause majeure tant de la BPCO que du cancer. GOLD suggère ainsi de réaliser un scanner thoracique *low-dose* chaque année(1). Le problème est que cette recommandation, probablement bien justifiable sur le plan médical, risque d'encombrer fortement les listes d'attente pour les scanners. Personnellement et en pratique, je pense que cela s'indique principalement aux alentours du pic d'incidence du cancer du poumon, soit vers l'âge de 65 ans.

JdM : Quelles mesures concrètes prendre pour réduire la mortalité ?

R.L. : Les recommandations GOLD évoquent les interventions qui peuvent réduire la mortalité – d'une part la pharmacologie et, d'autre part, les traitements non pharmacologiques. GOLD rappelle l'importance de la **cessation tabagique**, qui est évidemment fondamentale même lorsque le fumeur en est au stade de la BPCO. En deuxième point, les recommandations citent la **revalidation pulmonaire**, qui est également très importante, avec des exercices physiques dont les résultats sur l'état des patients est assez spectaculaire au vu des chiffres cités – une diminution de la mortalité s'élevant à environ 42 % (2). On réinsiste aussi sur l'intérêt de l'**oxygénothérapie**, de la **réduction pulmonaire** (qui améliore la mécanique ventilatoire via une courbure diaphragmatique redevenue plus favorable) et de la **ventilation non invasive** en mode chronique chez les patients stables et hypercapniques (1). Malheureusement, cette dernière technique n'est pas encore reconnue officiellement en Belgique dans cette indication.

JdM : GOLD simplifie aussi ses recommandations pharmacologiques pour les patients BPCO stables, pour l'initiation d'un traitement.

R.L. : Finie, la classification en groupes A, B, C et D : désormais, il s'agit d'A, B et E. Et c'est une bonne chose car on ne trouvait pratiquement pas de patients du groupe C (peu de dyspnée mais de nombreuses exacerbations).

Le groupe A reprend les patients qui souffrent peu de dyspnée, avec un score mMRC compris entre 0 et 1 ou un résultat < 10 au questionnaire CAT, et qui ne présentent que peu d'exacerbations (maximum 1/an, et sans hospitalisation). Dans ce cas, GOLD recommande de prescrire un bronchodilatateur (LAMA ou LABA(1)).

Le groupe B comprend les patients assez dyspnéiques, avec un score mMRC ≥ 2 ou un CAT ≥ 10, et présentant peu d'exacerbations. Ils relèvent de la **prescription d'une double bronchodilatation, sous la forme d'une association LABA/LAMA** (1).

Enfin, le groupe E concerne les patients dyspnéiques qui présentent au moins 2 exacerbations modérées par an, ou au moins 1 exacerbation par an qui nécessite une hospitalisation. **Dans leur cas, GOLD recommande, outre l'association LABA/LAMA, l'ajout d'un ICS (corticostéroïde inhalé)** lorsque le taux d'éosinophiles est ≥ 300/µL(1).

→

GOLD 2023†: une simplification et des nouveautés bien utiles dans la BPCO (suite)

En clair, **lorsque le diagnostic de BPCO est posé, on évalue cette dernière par le niveau de la dyspnée et par le taux d'exacerbations, et le pilier du traitement n'est pas l'association ICS/LABA** (plutôt opportune chez les asthmatiques), **mais bien LABA/LAMA**. Actuellement, y compris en première ligne, on ne devrait plus prendre un patient BPCO en charge sans doser son taux d'éosinophiles. Et il faut au moins une spirométrie, même sans bronchodilatation, pour mesurer les débits respiratoires (1).

Par ailleurs, un nouveau chapitre du *Pocket Guide* (3) est consacré à l'utilisation des devices. Il s'agit principalement de l'éducation à leur bonne utilisation, avec un tableau spécifiquement dédié à cette question(4).

JdM: Quelle stratégie adopter chez les patients BPCO qui sont encore sous ICS/LABA?

R.L.: Si le patient est sous contrôle, le traitement ICS/LABA peut être poursuivi. Si le patient est purement symptomatique et sans risque d'exacerbations, le passage à un LABA/LAMA peut être envisagé. Si le patient à risque d'exacerbation présente une exacerbation et/ou de la dyspnée, le passage aux ICS/LABA/LAMA peut être envisagé.(1)

JdM: Qu'en est-il du traitement pharmacologique au cours du suivi?

R.L.: On appréciera la réponse thérapeutique à la fois sur le plan de la dyspnée, qui est le symptôme majeur (et pas la toux ou les expectorations), et sur celui des exacerbations (1).

Selon GOLD 2023†, un patient sous LABA/LAMA continuant à présenter des **exacerbations** et dont le taux d'éosinophiles est ≥ 100/µL est justifiable de la trithérapie ICS/LABA/LAMA. En-dessous de 100 µ/L, il s'agirait plutôt de prescrire de l'azithromycine, en conservant l'association LABA/LAMA(1).

En cas de **dyspnée** persistante malgré un traitement par LABA/LAMA, il faut repenser avant tout à la **compliance, à la bonne utilisation du device, et à la revalidation pulmonaire** chez les patients de stade BPCO intermédiaire(1) .

JdM: Comment évaluer une exacerbation de BPCO?

R.L.: On insiste de plus en plus sur le phénotypage – en l'occurrence les signes cliniques et physiologiques, dont la présence nouvelle d'un tirage costal, la fréquence ventilatoire (qui doit être ≤ 24/minute), la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène (1).

Les exacerbations sont généralement liées à une augmentation de l'inflammation et de l'obstruction bronchique (infections, pic de pollution avec bronchospasme, exacerbations éosinophiliques…). D'autres ne le sont pas et sont en fait un état de détresse respiratoire résultant d'un problème hémodynamique comme une décompensation cardiaque, une fibrillation auriculaire ou une embolie pulmonaire par exemple. Le diagnostic différentiel est donc capital afin d'adapter le traitement à la cause identifiée (1).

1 GOLD Report 2023. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/. Dernière consultation: novembre 2022.
2 Ryrsø et al. BMC Pulmonary Medicine 2018
3 Le rapport GOLD 2023 complet ainsi que le *Pocket Guide* peuvent être téléchargés à l'adresse suivante : https://goldcopd.org/2023-gold-report-2
4 GOLD Pocket Guide
5 Avis 9674 du Conseil Supérieur de la Santé : vaccination antipneumococcique (août 2022).. Dernière consultation: février 2023.

Choix du traitement, compliance, et…

Il est certain que le choix d'un traitement adapté est fondamental dans la BPCO. Il en va de même pour la bonne compliance. Mais il ne faut pas perdre de vue la **vaccination**, qui s'indique tout particulièrement dans cette catégorie de patients(1).

Pour rappel, le CSS recommande la vaccination antigrippale chez tous les patients BPCO et la vaccination antipneumococcique chez tous ceux qui sont âgés de plus de 50 ans.

Il est actuellement recommandé de vacciner par le PCV15 puis par le PPSV23, ou par une dose de PCV20. Les adultes qui n'ont bénéficié que du PPSV23 pourraient recevoir une dose de vaccin PCV (qu'il s'agisse du PCV15 ou du PCV20à ≥ 1 an après leur dernière dose de PPSV23(5).

Abréviations :

BPCO:	bronchopneumopathie chronique obstructive
CAT :	COPD Assessment
CT:	computed tomography
FEV1:	volume expiratoire forcé en une seconde
ICS:	corticostéroïde inhalé
LABA:	β2-agoniste de longue durée d'action
LAMA:	anticholinergique de longue durée d'action
mMRC:	Modified Medical Research Council
VEMS:	volume expiratoire maximal par seconde

†Les recommandations GOLD réfèrent à des classes pharmacologiques et non a des produits spécifiques.

‡Recommandation pratique (il n'existe pas de données directes sur l'initiation de la trithérapie chez les patients nouvellement diagnostiqués).

En collaboration avec GSK.

PM-BE-UCV-ADVR-230001 -02/2023

Une réalisation de Le journal du Médecin

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** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose- EU/1/17/1236/001 ; EU/1/17/1236/002 ; EU/1/17/1236/003 Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium (équivalant à 55 microgrammes d'uméclidinium) et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'uméclidinium (équivalant à 62,5 microgrammes d'uméclidinium) et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénate). Excipient à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **Indications thérapeutiques** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet. pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **Posologie et mode d'administration** Posologie La dose quotidienne recommandée est une inhalation en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. *Populations spécifiques* *Personnes âgées* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance hépatique* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (vois rubriques 4.4 et 5.2). *Population pédiatrique* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. Mode d'administration Voie inhalée exclusivement. **Instructions pour l'utilisation du dispositif :** Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur 14 doses (traitement pour 14 jours). **a) Préparation de la dose à inhaler** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. **b) Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. • Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). • Retirer l'inhalateur de la bouche. • Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. **c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche** Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6 du RCP complet **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Asthme Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours). Aggravation de la BPCO Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO devront être réévalués. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. Bronchospasme paradoxal L'administration de furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et, un traitement alternatif doit être envisagé si besoin. Effets cardiovasculaires Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'uméclidinium ou de médicaments sympathomimétiques tel que le vilantérol (voir rubrique « Effets indésirables »). Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital. Insuffisance hépatique La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'éventuels effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée (voir rubrique 5.2 du RCP complet). Effets systémiques liés à la corticothérapie Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale. Troubles visuels Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. Pathologies associées Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyréotoxicose, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta$_2$-adrénergiques. Trelegy Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. Activité anticholinergique Trelegy Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent. Pneumonie chez les patients présentant une BPCO Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie. Hypokaliémie Chez certains patients, les agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sérique de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de type hypokaliémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie (voir rubrique 4.5 du RCP complet). Hyperglycémie Chez certains patients, les agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. A l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques. Excipients Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III et des notifications (ou signalements) spontanés. Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie 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). **Classe de systèmes d'organes :** Infections et infestations **Effets indésirables :** Pneumonie, Infection des voies respiratoires supérieures, Bronchite, Pharyngite, Rhinite, Sinusite, Syndrome grippal, Rhinopharyngite, Candidose buccale et pharyngée, Infection des voies urinaires **Fréquence :** Fréquent • **Effets indésirables :** Infection virale des voies respiratoires **Fréquence :** Peu fréquent • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles du système immunitaire **Effets indésirables :** Réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, angio-œdème, urticaire et éruption cutanée **Fréquence :** Rare • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles du système nerveux **Effets indésirables :** Céphalée **Fréquence :** Fréquent • **Effets indésirables :** Dysgueusie **Fréquence :** Peu fréquent • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles oculaires **Effets indésirables :** Vision floue (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), Glaucome, Douleur oculaire **Fréquence :** Peu fréquent • **Effets indésirables :** Augmentation de la pression intraoculaire **Fréquence :** Rare • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles cardiaques **Effets indésirables :** Tachyarythmie supraventriculaire, Tachycardie, Fibrillation auriculaire **Fréquence :** Peu fréquent • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux **Effets indésirables :** Toux, Douleur oropharyngée **Fréquence :** Fréquent • **Effets indésirables :** Dysphonie **Fréquence :** Peu fréquent • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles gastro-intestinaux **Effets indésirables :** Constipation **Fréquence :** Fréquent • **Effets indésirables :** Sécheresse buccale **Fréquence :** Peu fréquent • **Classe de systèmes d'organes :** Troubles musculo-squelettiques et systémiques **Effets indésirables :** Arthralgie, Douleur dorsale **Fréquence :** Fréquent • **Effets indésirables :** Fractures **Fréquence :** Peu fréquent Description des effets indésirables sélectionnés Pneumonie Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs :45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO._Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilantérol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association uméclidinium/vilantérol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilantérol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association uméclidinium/vilantérol. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 07/2022 (V07) **MODE DE DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale.

Abréviations : BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; **BIM:** bénéficiaire d'intervention majorée; **ICS:** corticostéroïde inhalé; **LABA:** bêta-2 agoniste de longue durée d'action; **LAMA:** anticholinergique de longue durée d'action. **Références : 1.** Daley-Yates PT et al. Br J Clin Pharmacol 2021;87:483-493. **2.** Feldman G et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016 ; 11:719–730. **3.** Lainé DI. Exp Rev Clin Pharmacol 2010; 3:43–53 **4.** Lainé DI. J Med Chem 2009; 52:2493–2505. **5.** Slack RJ et al. J Pharmacol Exp Ther 2013; 344:218–230. **6.** Hanania N et al. Chest 2012; 142:119–127 **7.** Kempsford R et al. Pulm Pharmacol Ther 2013; 26(2):256–264. **8.** Biggadike K et al. J Med Chem 2008; 51:3349–3352. **9.** Trelegy Ellipta SmPC **10.** van der Palen J et al. NPJ Prim Care Respir Med 2016; 26:16079. **11.** Svedsater H et al. BMC Pulm Med 2013; 13:72. **12.** Riley JH et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11:1873–1880.

PM-BE-FVU-ADVT-230001 - Janvier 2023 - ER: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium

TRELEGY ELLIPTA furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol INNOVIVA GSK

TRELEGY Ellipta	Prix public (TVA incl.)	Ticket modérateur	
		BIM	Actif
92/55/22 mcg **1 x 30 doses**	**62,59 €**	**8,00 €**	**12,10 €**
92/55/22 mcg **3 x 30 doses**	**162,88 €**	**8,00 €**	**12,10 €**

Trelegy Ellipta

La trithérapie dans la **BPCO**

3 molécules conçues pour **AGIR EN CONTINU PENDANT 24H** dans l'inhalateur Ellipta facile à utiliser.[1-12]

Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS/LABA ou LABA/LAMA.[9] Les effets secondaires les plus fréquents avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%).[9]

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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

AXURA®
Memantine

MERZ

CAS CLINIQUE

Ne mangez pas toute votre assiette!

Madame V, 71 ans, est admise aux Urgences dans les suites d'un épisode confusionnel aigu spontanément résolutif. Une altération de l'état général est présente depuis 2 mois: polyarthralgies, asthénie sévère et inappétence.

Dr A.M. Bilas

A l'anamnèse, la patiente confirme une perte d'appétit avec dégoût à la simple vue de la nourriture. Elle a perdu 6 kg en quelques semaines, n'a plus d'énergie alors qu'elle était très active. L'anamnèse systématique ne relève aucun symptôme plus spécifique.

Parmi ses **antécédents**, on note essentiellement une hypothyroïdie et une BPCO Gold II. Elle a consommé régulièrement de l'alcool et fume toujours.

Son **traitement habituel** est fait d'alprazolam et lévothyroxine.

L'examen clinique montre un poids de 48,8 kg pour 1,55 m. Il n'y a pas d'œdème. L'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale, de même que l'examen abdominal et neurologique.

La **biologie** d'admission montre un syndrome inflammatoire aigu (CRP 40 mg/l) et une inversion de formule leucocytaire. Il n'y a pas de trouble ionique hormis une hypomagnésémie; la fonction rénale est satisfaisante, la patiente est euthyroïdienne.

A l'observation, Madame V. ne s'alimente pas du tout (dit ne pas aimer les repas de l'hôpital et vouloir maigrir). Elle garde le lit la plupart du temps bien qu'elle soit capable de se mobiliser.
Un **bilan** infectieux est réalisé (urinoculture, PCR coronavirus, hémocultures à froid, imagerie thoracique), non contributif; la procalcitonine est négative. Les radiographies décrivent une polyarthrose. Dans le contexte d'éthylisme chronique, un examen ORL et une gastroscopie sont réalisés et sont sans particularité. L'équipe psychiatrique décrit un syndrome dépressif. La recherche d'une pathologie oncologique est également non concluante (scanner abdomino-pelvien, bilans sénologique et dermatologique, et dans un second temps pet-scanner). Le pet-scanner décrit cependant une atteinte inflammatoire intense de la ceinture scapulaire et plus discrète des hanches, évoquant une pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) compatible avec la clinique.

Une corticothérapie est débutée mais le lendemain, la patiente présente un délire de persécution avec hallucinations visuelles et auditives, imposant l'arrêt du traitement; le trouble se résout progressivement.

Une alimentation par sonde nasogastrique est initiée. Deux jours plus tard, la patiente présente soudainement un frisson solennel avec apathie, hypoxémie, hypotension et tachycardie; elle montre des signes de surcharge hydrique. Elle est transférée dans le service des Soins intensifs (J0). Sur le plan biologique, CRP 123.6 mg/l, leucopénie 3900/mm³, fonction rénale stable et chute du Mg (bas depuis l'admission) à 0.31 mmol/l (J+1). Le PO4 passera de 0.99 (J+1) à 0.68 (J+2) puis 0.54 mmol/l (J+3) et le potassium de 3.9 (J0) à 3.4 (J+1), puis, sous supplémentation, de 3.6 (J+2) à 3.0 (J+3).

Les prélèvements bactériologiques et imageries seront répétés, et le bilan complété (sérologies, test au Quantiféron, ETO, ponction lombaire et IRM cérébrale); il rentrera finalement peu concluant (mise en évidence d'épanchement pleuraux bilatéraux). Une antibiothérapie empirique à large spectre et des diurétiques sont rapidement débutés, les ions sont complémentés au jour le jour. Le diagnostic de syndrome de renutrition inappropriée sera posé et l'apport calorique (qui avait été relayé par une alimentation parentérale) et hydroélectrolytique adapté, conjointement à l'administration de vitamine B1.

Le syndrome inflammatoire s'améliore, sans normalisation stricte; la diurèse est de 8 litres en 3 jours et la patiente évolue favorablement. Après cette phase aiguë, un nouvel essai de corticothérapie, dans le cadre d'une PPR probable, sera suivi de la réapparition des hallucinations. La révision de la dose à la baisse permettra finalement une bonne évolution, à 16 mg/j, avec diminution de la clinophilie et reprise d'une alimentation orale.

Le syndrome de renutrition inappropriée *(Refeeding syndrome)*

C'est après la Seconde Guerre Mondiale, alors que certains détenus affamés eurent un accès illimité à la nourriture, que le syndrome de renutrition inappropriée (SRI) est décrit pour la 1ère fois.

Le SRI se caractérise par la survenue de troubles électrolytiques sériques et un déséquilibre hydrique avec rétention hydrosodée lors de la reprise alimentaire chez des patients sévèrement dénutris ou chez les sujets en stress métabolique suite à une maladie grave. Ce dysfonctionnement peut perturber de nombreux organes et même conduire à une défaillance multi-organique ou à une arythmie fatale.

Malgré sa gravité, le SRI semble largement méconnu des professionnels de la santé [1] et plus surprenant encore, ne fait l'objet, à ce jour, d'aucune définition unanime.
En l'absence de définition consensuelle, certains auteurs le considèrent sur une seule base biologique et la plupart des études prennent l'hypophosphatémie comme critère fondamental. D'autres y incluent des critères cliniques. Pour la Société Francophone de Nutrition clinique et Métabolisme, le SRI est défini par l'ensemble des manifestations adverses cliniques et biologiques observées à la renutrition, par voie orale, entérale ou parentérale, de patients dénutris ou ayant subi un jeûne ou une restriction alimentaire prolongée [2].
Une distinction entre SRI imminent (troubles ioniques sanguins) et SRI manifeste (symptômes cliniques associés) a été récemment proposée.

> «Le SRI est une complication potentiellement mortelle pouvant survenir et progresser très rapidement lors de la reprise de l'alimentation chez un patient dénutri.»

Son **incidence** est difficile à préciser. Elle pourrait atteindre 48% des patients dénutris et 14% de la population gériatrique.

Sa **physiopathologie** est incertaine. Le SRI peut être considéré comme une réponse exacerbée lors de la réintroduction de glucose après une phase prolongée de jeûne ou d'apports alimentaires insuffisants. Il survient généralement dans les 72h de la réalimentation, c'est-à-dire lors du passage d'un métabolisme catabolique à un métabolisme anabolique.
L'hypothèse suivante est proposée: lors d'un apport alimentaire réduit ou, plus généralement, dans un état catabolique prolongé, la production d'insuline diminue alors que celle de glucagon et des catécholamines est stimulée; le glycogène s'épuise et la néoglucogenèse (protéolyse et lipolyse) prend le relai afin de maintenir la production énergétique. Le taux d'acides gras libres circulants augmente, stimulant la cétogenèse hépatique; les corps cétoniques sont alors les principaux fournisseurs d'énergie. Par ailleurs, les réserves en vitamines et en électrolytes s'épuisent.
Lors de la réalimentation (apport nutritionnel équilibré en glucides), et quelle qu'en soit la voie, le taux de

glucose augmente soudainement. La réponse en insuline, hormone anabolique, entraîne des déplacements intracellulaires de glucose et d'électrolytes (PO4, Mg, K) dont les niveaux sériques diminuent. Parallèlement à l'augmentation d'insuline, les reins retiennent le sodium et entraînent une rétention hydrique.
Par ailleurs, l'entrée du glucose dans la cellule dépend de la vitamine B1, essentielle au cycle de Krebs (coenzyme pour la conversion de glucose en ATP). Toute accélération du métabolisme glucidique peut précipiter une carence aiguë car elle n'est que faiblement stockée.

Clinique

Les symptômes du SRI sont aspécifiques et concernent tous les organes. Le tableau 1 en donne un aperçu. Les plus fréquents, en pratique clinique, sont **la tachycardie, la tachypnée et l'œdème périphérique.**
Plus la dénutrition est profonde, plus le risque de SRI est important et plus il sera sévère.

Tableau 1. Manifestations cliniques associées au SRI

Système cardiovasculaire	• Tachycardie • Diminution du débit cardiaque • Insuffisance cardiaque • Œdème cardiogénique • Augmentation de la sensibilité à la digoxine • Hypotension artérielle • Troubles du rythme • Augmentation du QT, torsade de pointe
Système neurologique	• État confusionnel • Vertiges • Tétanie • Épilepsie, convulsions • Ataxie • Coma
Système digestif	• Anorexie • Diarrhée, constipation • Nausées • Douleurs abdominales • Insuffisance hépatocellulaire
Système hématologique	• Anémie hémolytique • Thrombocytopénie, pancytopénie • Dysfonction leucocytaire
Système neuromusculaire	• Aréflexie ostéotendineuse • Paresthésies • Myalgies • Rhabdomyolyse • Faiblesse, fatigabilité musculaire • Crampes • Paralysie
Système urinaire	• Insuffisance rénale • Nécrose tubulaire aiguë • Acidose métabolique • Œdème néphrogénique
Système respiratoire	• Hypoventilation • Hypocontractilité diaphragmatique • Insuffisance respiratoire aiguë • Œdème aigu du poumon

Prévention:

1. Dépister la malnutrition

Vu l'installation parfois très rapide du SRI, l'anticipation est indispensable. L'identification des patients à risque, autrement dit le dépistage des patients dénutris, doit impérativement avoir lieu avant la renutrition.
Dans l'étude de Rio et al [3], outre la famine qui est le prédicteur le plus fiable de SRI, seul un faible taux de Mg sérique (< 0,7 mmol/l) apparaît comme facteur indépendant significatif.
Friedly et al [4] ont proposé une stratification du risque à 3 niveaux soutenue par un consensus d'experts (Tableau 2), qui a servi de base aux lignes directrices du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). [5]

2. Evaluation préliminaire et réalimentation prudente

Avant la renutrition, une évaluation de l'état d'hydratation et du bilan ionique (incluant Mg et PO4) de même que la stratification du risque sont nécessaires. L'équilibre hydrique et les anomalies ioniques sont corrigés (notamment compensation des pertes anormales, en cas de vomissement, diarrhée, fièvre…). Certains supplémentent le PO4 préventivement même pour un taux sérique normal qui peut ne pas refléter des réserves épuisées. Il est à remarquer qu'une hypokaliémie est réfractaire lors d'une hypomagnésémie.
Maximum 30 minutes avant la réalimentation, une supplémentation de thiamine (200-300 mg) est administrée. Il n'existe actuellement pas de directives universelles sur la meilleure façon de réalimenter un dénutri. Des protocoles de réalimentation sont proposés, mais pourraient ne pas s'appliquer à des populations particulières (insuffisance rénale,…).

Le groupe d'experts a proposé un algorithme de renutrition basé sur la stratification du risque (Tableau 3). Le support nutritionnel est initié de façon restrictive et augmenté progressivement sur 5 à 10 jours. La complémentation en thiamine est poursuivie; les autres vitamines sont complétées à 200% de l'apport journalier recommandé et les oligo-éléments à 100%. L'administration de fer est contre-indiquée les 7 premiers jours même en cas de carence manifeste (aggravation/prolongation de l'hypokaliémie

et de l'hypophosphatémie par stimulation de la production de cellules sanguines).

Lors de la renutrition, **la surveillance** est intensive durant les 10 premiers jours:

- Suivi clinique (bi)quotidien (signes vitaux, état d'hydratation) afin de détecter une surcharge liquidienne ou une défaillance d'organe.
- Chaque jour durant les 72 premières heures, puis tous les 2 jours et 1 à 2x/semaine à partir du 7e jour, un contrôle biologique est réalisé (Na, K, Mg, PO4, Mg, Ca, glucose, urée et créatinine) et le poids corporel (ou la balance hydrique) est mesuré: une augmentation de 0,3-0,5 kg/j ou 1,5 kg/semaine peut en effet être un signe de rétention hydrique anormale.
- Chez les patients à très haut risque ou avec troubles ioniques sévères (K < 2,5 mmol/l, PO4 < 0,32 mmol/l, Mg < 0,50 mmol/l), un ECG quotidien est réalisé les 3 premiers jours (risque d'arythmie et d'allongement du QT, pouvant aller jusqu'à la torsade de pointe)

Prise en charge d'un SRI

En cas de SRI imminent, l'ionogramme doit être reconstitué de façon adé-

Tableau 2. Stratification du risque selon le consensus d'experts [4]

Facteurs de risque mineurs	**Facteurs de risque majeurs**	**Populations particulières à haut risque** (évaluation minutieuse nécessaire)
IMC < 18.5kg/m²	IMC < 16 kg/m²	Grève de la faim, régime strict chronique
Perte de poids involontaire > 10% dans les 3-6 mois précédents	Perte de poids involontaire > 15% dans les 3-6 mois précédents	Antécédent de chirurgie bariatrique, syndrome de l'intestin court
Forte réduction ou absence d'apports > 5 jours	Forte réduction ou absence d'apports > 10 jours	Patient oncologique, patient âgé fragile avec maladie débilitante chronique
Antécédent d'alcoolisme ou usage de drogue Traitement par insuline, chimiothérapie, antiacides ou diurétiques	Faibles niveaux sériques de K, PO4 ou Mg avant la réalimentation	
Risque de SRI - Faible: 1 critère mineur - Haut: 1 critère majeur OU 2 critères mineurs - Très haut: - BMI < 14 kg/m² - Perte de poids >20% - Famine > 15 jours		

Tableau 3. Algorithme de réalimentation du patient adulte proposé par le groupe d'experts [4]

	Faible risque de SRI	Haut risque de SRI	Très haut risque de SRI
Apports énergétiques (40-60% hydrates de carbone, 30-40% lipides, 15-20% protéines)	J 1 à 3: 15-25 kcal/kg/j J 4: 30 kcal/kg/j À partir de J 5: apport complet	J 1 à 3: 10-15 kcal/kg/j J 4 à 5: 15-25 kcal/kg/j J 6: 25-30 kcal/kg/j À partir de J 7: apport complet	J 1 à 3: 5-10 kcal/kg/j J 4 à 6: 10-20 kcal/kg/j J 7 à 9: 20-30 kcal/kg/j À partir de J 10: apport complet
Apports hydriques (maintien d'une balance nulle)	+/- 30-35 ml/kg/j	J 1 à 3: 25-30 ml/kg/j À partir de J 4: 30-35 ml/kg/j	J 1 à 3: 20-25 ml/kg/j J 4 à 6: 25-30 ml/kg/j À partir de J 7: 30-35 ml/kg/j
Apport en sodium	Pas de restriction	J 1 à 7: < 1 mmol/kg/j	J 1 à 10: < 1 mmol/kg/j
Thiamine	J 1 à 5: 200-300 mg/j		
Multivitamines	J 1 à 10		

quate. En cas de déshydratation, les solutions équilibrées en électrolytes sont préférées au liquide physiologique. Chez les patients à risque (très) élevé de SRI, une restriction saline est nécessaire (apport de Na < 1mmol/kg/j), en considérant la teneur en sel de la perfusion, de l'apport nutritionnel et des médicaments. Il faut aussi tenir compte du fait que certaines comorbidités telles que l'insuffisance cardiaque augmentent le risque de surhydratation.

Même si le SRI est diagnostiqué, que la reprise alimentaire est énergétiquement restrictive et que le taux des ions est surveillé, des signes cliniques peuvent survenir suite aux déplacements liquidiens et à la surcharge hydrique plasmatique induite par l'insuline.

En cas de SRI manifeste, la réplétion électrolytique doit être intensifiée, la renutrition réduite sur le plan énergétique et liquidien et les symptômes cliniques doivent être traités de façon adéquate.

Que retenir?

Le SRI est une complication potentiellement mortelle pouvant survenir et progresser très rapidement lors de la reprise de l'alimentation chez un patient dénutri. Les médecins et les équipes diététiques doivent le connaître et l'anticiper. Bien que les preuves soient largement basées sur des études observationnelles rétrospectives, la prévention et la prise en charge du SRI, notamment par une renutrition progressive chez les patients à risque, semblent améliorer la survie globale. ■

Références:

1. Janssen, G.; on behalf of the working group on nutrition and metabolism of the German Geriatric Society (DGG); Pourhassan, M.; Lenzen-Großimlinghaus, R.; Jäger, M.; Schäfer, R.; Spamer, C.; Cuvelier, I.; Volkert, D.; Wirth, R. The Refeeding Syndrome revisited: You can only diagnose what you know. Eur. J. Clin. Nutr. 2019, 73, 1458–1463.
2. Quillot D et al. sous l'égide de la Société Francophone Nutrition clinique et Métabolisme. Traité de nutrition clinique. A tous les âges de la vie. Édition 2016 du Traité de Nutrition Artificielle de l'adulte
3. Rio A Whelan K Goff L Reidlinger DP Smeeton N Présence d'un syndrome de réalimentation chez l'adulte commencé avec un soutien nutritionnel artificiel: étude de cohorte prospective BMJ Open 2013 31 e002173
4. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: an evidence-based and consensus-supported algorithm. Nutrition. 2018;47:13–20.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition (Clinical Guidance 32).

Optimisez votre présence en ligne

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

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

Escapade au fil de l'eau à Namur

À la confluence de la Sambre et de la Meuse, la capitale wallonne a longtemps évolué au rythme paisible de l'eau qui s'écoule. Si Namur jouit toujours des avantages de sa taille humaine, politiques et entrepreneurs se sont alliés pour la réveiller. À la faveur d'un redéploiement urbanistique et culturel, la ville regorge désormais d'animation et attire toujours plus de visiteurs. Les choses bougent à Namur, qui est désormais the place to visit. À notre tour d'y poser nos valises, le temps d'un week-end.

Charles Hadrien

Pour les touristes, Namur est avant tout associée à sa citadelle, construite par Vauban. Il s'agit de l'une des plus vastes du réseau défensif érigé par le célèbre architecte, à la demande de Louis XIV. Auparavant, le château comtal, dont quelques éléments subsistent, occupait la confluence. La découverte des souterrains de la citadelle vaut particulièrement le détour. Plus de 400 mètres de tunnels sont ouverts à la visite. Depuis 2021, il est possible de monter au sommet de la citadelle par le téléphérique, qui offre une vue agréable… et permet d'économiser ses forces!

Au sommet de la citadelle, les points d'intérêt ne manquent pas. *Le Pavillon*, déménagé et reconstruit depuis l'exposition universelle de Milan en 2015, a été inauguré en 2022 avec une première exposition consacrée au rapport entre l'homme et le vivant. Pour l'ouverture définitive au printemps 2023, la thématique du lieu est la culture numérique. Avec les jeunes enfants, un détour par le parc attractif Reine Fabiola offre mille et une attractions. Si vous cherchez une pause gourmande avec vue, *Le Panorama* permet de se poser tout en admirant la vallée de la Meuse. En redescendant à pied vers le centre-ville, n'oubliez pas de vous arrêter près de la tour du guetteur, où l'on a le meilleur point de vue sur la capitale wallonne.

Une ville pleinement redéployée

Namur l'endormie est devenue Namur la dynamique. Depuis quelques années, la ville mène une politique de grands travaux qui a profondément remodelé l'apparence des lieux. Certains quartiers davantage excentrés sont d'ailleurs toujours en travaux. Ainsi, les dernières années ont vu l'inauguration d'une nouvelle maison de la culture à la riche programmation, l'érection d'une passerelle piétonne reliant les deux rives de la Meuse, le remodelage de certaines places ou encore l'avènement du nouveau site de la confluence.

Si la visite de la cathédrale Saint-Aubain ou encore du musée Félicien Rops sont des incontournables, la ville peut se découvrir de plein d'autres façons. À la belle saison, les Namourettes se remettent à naviguer. Ces petits bateaux au charme ancien peuvent accueillir une quinzaine de personnes et parcourent inlassablement la Sambre et la Meuse dès le retour des beaux jours. L'idéal pour une petite croisière de quelques minutes, à prix tout doux.

Pour ceux qui veulent accumuler des pas sur l'application de leur smartphone, la ville propose des parcours de jogging commentés, faisant entre 3,6 et 8,5 kilomètres. Il suffit de se procurer l'application *Runnin'city,* de chausser ses baskets et ses écouteurs, puis de se mettre en route. Une autre

Nos bonnes adresses

Outre les quelques adresses citées précédemment, votre serviteur a tenté de sélectionner quelques-uns des plus beaux établissements de Namur. L'exercice n'est pas facile, car le choix est vaste et le dynamisme des restaurateurs sans limite…
Si vous cherchez une brasserie qui fleure bon le terroir, le *Bistrot Belgo Belge* s'impose. Renommé pour ses boulettes, que l'on marie à une bière belge en fonction de la sauce choisie – notre coup de cœur est la Houppoise. Autre possibilité: *l'Impasse Temps*, qui propose un assortiment de plats de brasserie concoctés un maximum avec des produits wallons. Dans un registre «branché», *Demain à Main*, établissement situé au bord de l'eau et qui se revendique «fast food gastronomique», propose des rolls, des tapas, mais aussi de délicieuses pâtes fraîches, dont l'atelier de préparation est visible depuis la salle.
En quête de bistronomie? Direction la *Brasserie de la Confluence*, pour un repas soigné dans un cadre magnifique. Pour un repas gastronomique, on vous conseille *Les Sens du Goût*, restaurant intimiste niché dans une maison de maître située à quelques encablures du centre.

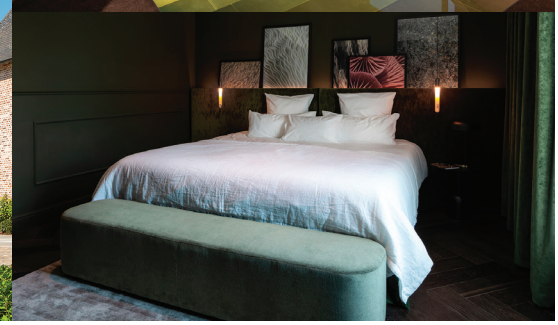
option pour découvrir la ville est de réaliser un escape game urbain. Pour ce faire, l'application *Coddy* propose différents scénarios, qui mettent les plus perspicaces au défi de résoudre des énigmes tout en parcourant la ville. L'occasion de prêter attention aux détails de certaines façades et de travailler ses méninges…

Gourmandise et shopping dans le vieux Namur

Le charme de Namur est aussi dû à son réseau de petites rues pavées, qui conserve une allure historique. Dans cet ensemble plein de charme, une multitude d'échoppes proposent des produits différents des grandes marques. Ainsi, la ville est riche en artisans de senteurs. Sans compter la parfumerie *Guy Delforge*, juchée sur la citadelle, Namur abrite *NeZ ZeN,* boutique artisanale tenue par un jeune parfumeur, ainsi que *Liquides Confidentiels*, où il est possible de faire une folie et d'obtenir un parfum sur mesure.

Les créatifs se rendront chez *Schleiper,* véritable caverne d'Ali Baba remplie de matériel pour la peinture, le dessin et le bricolage. Si vous souhaitez ramener quelques victuailles de votre escapade, on vous suggère une halte à la *Cave de Wallonie* pour les produits du terroir ou chez *Mistinguette* pour de délicieux biscuits. Tout près, vous trouverez également la *Boutique des créateurs namurois*: pas moyen de faire plus local! Donnant sur la rue de l'Ange qui, avec la rue de Fer, constitue la grosse artère commerçante de la ville, on s'arrête également à la *Maison Delahaut,* une institution pour les amateurs de cafés. Aux heures de torréfaction, les puissants arômes embaument les environs.

Pour une pause sucrée, rendez-vous à *La Maison des Desserts* ou chez *Les Cup'inn* si le mot cupcake vous fait saliver. Vous êtes plutôt tentés par un verre de vin? Dans ce cas, direction *Chez Juliette,* pour une assiette de fromages accompagnée d'un verre de vin, mais aussi au *Vino Vino,* chez *Pépite*, ou encore au *Wine Not*, qui a ouvert il y a quelques mois. Pour le brunch du dimanche matin, on vous conseille *Le Café fleuri, Le Brunchist* ou encore *La Veuve Bila.* Notre conseil final: profitez et savourez! ■



Château de Vignée Rochefort

Le Château de Vignée a été certifié comme un hôtel 5 étoiles par le Commissariat Général au Tourisme. Cette reconnaissance prestigieuse récompense les efforts constants du Château de Vignée pour offrir à ses clients une expérience de luxe exceptionnelle dans un cadre historique magnifique.

Sandrine Stauner-Facques

Le Château de Vignée est un établissement de luxe situé dans un parc verdoyant de 4 hectares, à proximité de la ville de Namur en Belgique. Ce château du XIX^{e} siècle a été entièrement rénové et propose des chambres élégantes et intemporelles, des suites luxueuses, un restaurant étoilé, un Spa et une piscine intérieure.

Cette certification de 5 étoiles reflète la qualité exceptionnelle de l'hébergement, des installations, des services et de l'expérience globale offerte par Le Château de Vignée. Cela témoigne également de l'engagement continu de l'équipe du Château de Vignée à offrir une expérience inoubliable à ses clients.

Le Château de Vignée

Totalement rénové entre 2018 et 2020, le Château de Vignée se veut un refuge en pleine nature loin du quotidien. Il est empli de la beauté naturelle de l'Ardenne et pensé pour choyer tous ses hôtes.
L'hôtel compte 24 chambres et suites créées sur mesure, 4 salles de réunion, un Spa, un restaurant gastronomique étoilé, un bistro et l'une des plus belles caves à vins du pays pour vos dégustations ou dîners exclusifs.

Le Château de Vignée est fier d'être reconnu comme l'un des meilleurs hôtels de Belgique et s'efforce de maintenir les plus hautes normes de qualité et de service pour offrir à ses hôtes une expérience de luxe inoubliable.

Les chambres

Les 24 chambres du Château de Vignée ont été créées sur mesure. Les suites flamboyantes peuvent accueillir de deux à quatre personnes, tandis que les chambres double confort dégagent une ambiance plus sensorielle. Chacune d'entre elles fait écho à la vigueur des paysages ardennais, jusque dans les moindres détails.

Le restaurant

Le restaurant gastronomique ARDEN est un établissement qui aime convoquer tout ce que la nature a à offrir. Le chef étoilé Michelin Marius Bosmans compose une cuisine pure mais expressive, au rythme des saisons. Il est ouvert pour le déjeuner du mercredi au vendredi et pour le dîner du mercredi au samedi. Du dimanche au mercredi midi, le Bistro «*Le Castor Fou*» sert de délicieux plats artisanaux et traditionnels préparés avec des ingrédients locaux.

Le Spa

Jaillissant de la Lesse et apaisant les tourbillons intérieurs, le Spa *Caudalie* nourrit autant l'être que le corps grâce à sa gamme de rituels et d'équipements, dont une piscine, un hammam et un sauna finlandais donnant vue sur la rive. Le Spa, avec son hammam, sa piscine et son sauna avec vue sur la rivière, vous invite à découvrir divers rituels de bien-être.
N'attendez plus. Venez vivre une authentique expérience ardennaise dans un boutique-hôtel splendide. Situé au cœur de la Wallonie, entre Bruxelles et Luxembourg, l'accès est aisé grâce à la proximité de l'axe autoroutier E411. ■

Château de Vignée Rochefort -
Rue de Montainpré 27-29 - B-5580
Villers-sur-lesse - Tél.: +32 84 69 00 50
www.chateaudevignee.be

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*

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

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

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Silodyx 4 mg gélules Silodyx 8 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Silodyx 4 mg gélules Chaque gélule contient 4 mg de silodosine. Silodyx 8 mg gélules Chaque gélule contient 8 mg de silodosine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Silodyx 4 mg gélules Gélule en gélatine, jaune et opaque. Silodyx 8 mg gélules Gélule en gélatine, blanche et opaque. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 4 mg chaque jour. Sujets âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} ≥ 50 et ≤ 80 ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} ≥ 30 et < 50 ml/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) n'est pas recommandée. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée. Population pédiatrique: Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Silodyx dans la population pédiatrique dans l'indication d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Mode d'administration Voie orale. La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II-III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. Liste récapitulatif des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire** Très rare : Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et oedème pharyngé[1]. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent : Sensation vertigineuse ; Rare : Syncope, Perte de conscience[1]. **Affections cardiaques** Peu fréquent : Tachycardie[1] ; Rare : Palpitations[1]. **Affections vasculaires** Fréquent : Hypotension orthostatique ; Peu fréquent : Hypotension[1]. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : Congestion nasale. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Diarrhée ; Peu fréquent : Nausées, Sécheresse buccale. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : Tests de fonction hépatique anormaux[1]. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : Rash cutané[1], Prurit[1], Urticaire[1], Éruption d'origine médicamenteuse[1]. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très fréquent : Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde, Emission réduite ou nulle de sperme ; Peu fréquent : Dysfonction érectile. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Fréquence indéterminée : Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire. 1 - effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I–IV et les études non interventionnelles). Description de certains effets indésirables particuliers Hypotension orthostatique L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées versus placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope. Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration via le système national de déclaration – Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irlande **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/09/607/004 EU/1/09/607/011 EU/1/09/607/013 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2021.

RÉFÉRENCES : 1. RCP Silodyx dernière version. **2.** Montorsi F et al. Int J Urol 2016;23(7):572-9 **3.** Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010;9(4):491-495. **4.**Chapple et al. European Urology, 2011; 59(3)342-352. *Remboursé depuis le 1er november 2021.

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

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

RECORDATI

Maisonneuve et son uréthrotome

«La sténose urétrale se retrouve déjà au temps des Egyptiens, les pharaons se faisaient ensevelir avec des dilatateurs en cuivre au cas où leur sténose urétrale se remanifesterait dans l'au-delà» (Yassine Benseghir, Chirurgie des sténoses de l'urètre antérieur, thèse Université Cadi Ayyad, Marrakech 2015 p.3). Comment dilater une sténose au niveau de l'urètre?

Dr Henri Kugener

Les connaissances et les techniques évoluaient plus ou moins rapidement au travers des différentes périodes de l'Histoire pour aboutir à celles de la chirurgie moderne où on assiste à un changement radical dans les techniques chirurgicales employées. Il y a d'une part les progrès de la chirurgie ouverte, utilisant le plus souvent des transferts tissulaires et d'autre part, ceux de la chirurgie endoscopique grâce à la miniaturisation de plus en plus performante des divers instruments, parmi lesquels le laser à la place ou en association à l'uréthrotomie à la lame froide.

Les sténoses urétrales postgonorrhéiques ont toujours été au cœur de l'urologie. Après s'être contenté de bougienage pendant des siècles, le XIX^{e} siècle est passé au dédoublement brutal du rétrécissement. Les premiers uréthrotomes étaient aveugles, conçus soit pour ne couper que la zone rétrécie (uréthrotome de Maisonneuve), soit pour établir un calibre uréthral déterminé (uréthrotome d'Otis).

L'Ecossais James Syme (1799-1870) et le Français Charles-Emmanuel Sedillot (1804-1883) ont imaginé des opérations d'urétrotomie «*externe*» (incision urétrale percutanée de l'extérieur vers l'intérieur).
Pierre Joseph Macquer avait réussi à dissoudre le caoutchouc dans l'éther en 1768. L'orfèvre et inventeur parisien Bernard améliora en 1779 les sondes métalliques en usage à l'époque en les remplaçant par ce caoutchouc. «*En 1788 il publia une brochure sur les sondes et bougies de gomme élastique qu'il venait d'inventer*» (Gerdy (Pierre Nicolas), Traité des pansements et de leurs appareils proprement dits, Vol. 2 Paris 1839 p.). Avec ces sondes souples on pouvait enfin surmonter les goulots d'étranglement de l'urètre. Maisonneuve allait adapter cette innovation aux instruments urologiques rigides en 1845.

Jacques-Gilles Thomas Maisonneuve naquit le 10 décembre 1809 à Nantes où il débuta ses études de médecine. En 1829 on le retrouve à Paris où il était l'élève de Guillaume Dupuytren (1777-1835) et de Joseph-Claude-Anthelme Récamier (1774-1852). Externe en médecine en 1831, interne en 1832 (prolongé pour 1835), il fut promu médecin en 1835 avec une thèse de doc-

Instrument pour le «cathétérisme à la suite». Lorsque l'électricité fut introduite on en profita pour transformer le couteau triangulaire en un thermocautère: toute la tige métallique était enveloppée d'une couche protectrice isolante et le couteau mis sous tension. Sur l'appareil des ateliers Mathieu présenté ici on distingue bien ce raccordement pour un câble électrique.

torat *Propositions sur quelques points d'anatomie, de physiologie et de pathologie.* Il devint Prosecteur de l'École anatomique de Clamart où il prodigua des cours de chirurgie. Plus tard il pratiquait sa chirurgie dans plusieurs hôpitaux parisiens (Bicêtre en 1842, Cochin, Hôtel-Dieu en 1862) avec des thèses d'agrégation en chirurgie *Le périoste et ses maladies* (25 janvier 1839) et *De la coxalgie* (25 juin 1844). Chirurgien du Bureau central en 1840. Il était connu pour son audace - en 1850 il avait introduit l'anastomose des anses intestinales par la technique latéro-latérale, en 1861 il présenta à l'Académie une jeune femme à laquelle il avait enlevé la mâchoire entière (L'Union, 3 mai 1861). Un homme qui mourut le 10 avril 1897 dans son château-manoir de La Roche-Hervé à Missillac. Sa ville natale l'honora d'un buste en bronze créé par l'artiste Charles-Auguste Lebourg (1829-1906) et érigé sur le square devant l'hôtel-dieu de la ville le 26 septembre 1901 - un buste malheureusement refondu en 1941 par le régime de Vichy.

En 1845, il inventa le «*cathétérisme à la suite*», dans lequel un cathéter vissé est connecté après une sonde capillaire de type «*Bernard*». En 1855 il réassembla ses instruments pour son «*uréthrotomie interne*». Avec la «*fente intérieure*», une fine sonde est enfoncée dans la vessie. Une fois la sténose surmontée, l'uréthrotome proprement dit est vissé sur cette sonde de guidage. Cet instrument est ensuite avancé à travers l'urètre externe se rétrécissant dans la vessie. Enfin, un petit couteau situé dans le rail de guidage à 12 heures est poussé jusqu'au rétrécissement et avancé dans la vessie. Le tissu conjonctif inélastique de la constriction est coupé; les muscles du sphincter s'évadent et sont ainsi épargnés. Lorsque le couteau est retiré, la structure est sectionnée une seconde fois.

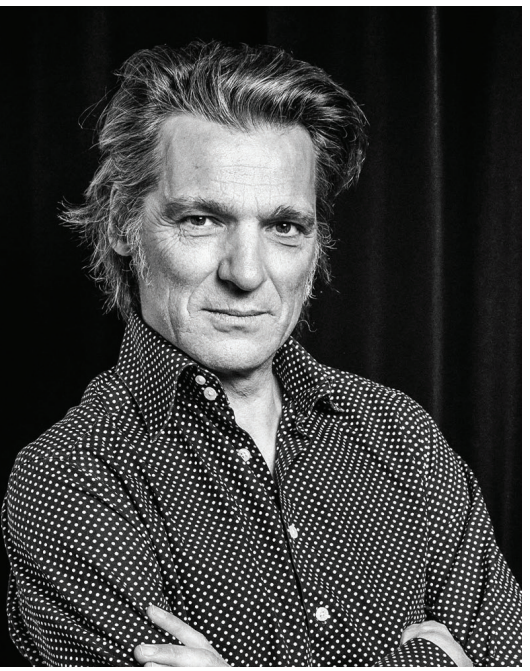
Quand il présenta son instrument à l'Académie des Sciences le 14 mai 1855, il était plutôt mal perçu par ses confrères. Lisez le rapport fait par Jules-Eugène Rochard (1819-1896) «*les prétentions de l'auteur y furent vivement critiquées. On contesta d'abord la priorité de son invention, on lui démontra que le cathétérisme sur conducteur avait été préconisé par Amussat en 1823*» (Jules Eugène Rochard, Histoire de la chirurgie française au XIX^{ème} siècle, 1875 p.821).

Jean Zuléma Amussat (1796-1856) avait décrit la technique du fil conducteur en 1832 déjà: «*Manière de substituer une sonde á une autre à l'aide de la sonde à conducteur*» (Leçons du Dr. Amussat sur les rétentions d'Urine, Paris 1832 p.110).
Une discussion sans fin tournait autour du suivi des patients: comment devaient se dérouler les journées après l'uréthrotomie? *„Nach gemachter Incision wird entweder durch 4–6 Tage täglich dreimal/Stunde lang eine Bougie eingelegt, um das erste Zusammenheilen der frischen Schnittwunde zu hindern, oder es wird ein dicker Katheter (sonde à demeure) für die nächsten 24 Stunden eingeführt, um gleichzeitig durch den Druck der Blutung vorzubeugen. Nur Maisonneuve macht hiervon eine Ausnahme, indem er es für gut hält, Blut und Urin frei über die frische Wunde fließen zu lassen. Die Freunde der Incision gestehen, dass die Nachbehandlung mittelst dilatirender Bougies für den Zweck der Incision unerlässlich sei, insbesondere deshalb, damit nicht Recidiven eintreten"* (Allg. Wiener med. Zeitung, 18 septembre 1860 p.309). Maisonneuve, en opposition à ses confrères, de laisser l'urine et le sang s'écouler, sans bougie ni cathéter à demeure dans l'urètre fraichement incisé…

Les interventions étaient loin d'être inoffensives: des décès subits par choc survenaient pendant la période pré-anesthésique, des cas de néphrite aiguë, de septicémie, d'inflammation testiculaire, d'abcès. Même des perforations rectales furent rapportées.

Malgré ces accidents de parcours l'instrument a été utilisé pendant de nombreuses années. Dans le catalogue de l'Ancienne Maison Mathieu publié en 1912 et dans le catalogue de la société parisienne Joseph Bruneau & Cie publié en 1920 nous retrouvons… l'uréthrotome de Maisonneuve. ■

> «Des décès subits par choc survenaient pendant la période pré-anesthésique, des cas de néphrite aiguë, de septicémie, d'inflammation testiculaire, d'abcès.»



Stars & Stories

Yvan Le Bolloc'h

Partons à la rencontre d'une nouvelle personnalité dans le cadre des soirées «*Stars & Stories*».
Repéré par Thierry Ardisson sur Europe 1, Yvan Le Bolloc'h se fait connaître sur Canal+ avec les émissions *Le Top* et *Le Plein de Super* présentés avec son ami Bruno Solo.

Mais c'est sur M6 que les deux acolytes connaissent le succès avec le programme court culte *Caméra Café* lancé en 2001. Ce programme sera d'ailleurs adapté au cinéma avec *Espace Détente* et *Le Séminaire*.

Yvan Le Bolloc'h est un acteur et animateur connu du petit écran. Il vient à votre rencontre pour partager ses expériences et ses rencontres.
Un moment en toute intimité à ne pas manquer.

Jeudi 4 mai 2023 au Purple Lounge du Casino 2OOO. Ouverture à 20h30 - Interview à 21h - Tarif: 10€ www.casino2000.lu

Concert

Maneskin

Le groupe de rock italien *Maneskin* va enflammer la scène de *Nancy Open Air* c'est certain. Sur scène, ça va enchaîner avec une fougue qui est déjà perceptible. Ce groupe incroyable a été capable de mêler différents univers: le rock, le punk et la pop et cela donne un mélange étonnant et détonnant qui plaît. On aime ou on n'aime pas mais ils insufflent un vent de fraîcheur sur la scène rock et tous leurs concerts affichent rapidement «complet». Le groupe adore les bains de foule et plonge facilement dans la fosse: chose qu'on ne voit plus depuis le Covid… L'alchimie créée avec leur public est puissante, c'est chouette à voir.

Mercredi 6 septembre 2023 à Nancy Open Air - www.label-ln.com

Exposition

Tourmaline. Pleasure and Pollinator

Cette exposition est la première présentation individuelle du travail de Tourmaline dans un musée européen. Elle s'articulera autour de la vidéo Pollinator, acquise pour la collection du musée grâce au soutien du *Baloise Group*.

Tourmaline est une artiste, écrivaine et militante transgenre qui travaille principalement avec la vidéo et la photographie pour élaborer des mises en scène complexes par lesquelles elle rend hommage à des figures importantes des mouvements LGBTQI+ et de la culture queer.

Ses œuvres adoptent une perspective positive en esquissant une histoire alternative des communautés transgenres noires, souvent en ayant recours à la fiction spéculative. Son travail est influencé par la notion de «fabulation critique» développée par Saidiya Hartman, qui accorde une large place à la fiction et à la spéculation dans la (ré) écriture d'histoires marginalisées, oblitérées par l'histoire ou mal représentées dans les sources officielles.

Jusqu'au 15 octobre 2023 au MUDAM de Luxembourg - www.mudam.com

© Tourmaline/Courtesy the artist and Chapter NY

HALEON

VoltaNatura

Gel à base de plantes BIO

Pour les muscles tendus, contractés et les contusions. Apaise, rafraîchit et hydrate.

- À partir de 6 ans
- 6 ingrédients naturels
- Effet apaisant et rafraîchissant
- Application ciblée
- Sèche rapidement, ne colle pas
- Végane
- Sans paraben sans carbomère
- Carton + tube recyclables

L'action de l'Arnica renforcée par 5 autres plantes*

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

RÉFÉRENCE	PRIX
Voltanatura Gel 50 ML	13,99 €
Voltanatura Gel 100 ML	19,99 €

L'extrait d'arnica séché contenu dans VoltaNatura apporte environ trois fois plus d'ingrédients bénéfiques qu'un gel contenant 10 % d'une teinture de fleurs d'arnica au 1/10e. Produit Cosmétique. Trademarks are owned by or licensed to the Haleon group of companies. ©2023 Haleon group of companies or its licensor Haleon Belgium. PM-BE-VN-23-00008. Date of approval: 03/2023.

AVRIL 2023

Mercredi 19 avril de 17h30 à 18h30
NEUROSCIENCE AND PAIN: HOW TO RETURN TO SPORT WITH PAIN? (EN)

Orateur: Prof. M. Hoegh, MD, PhD - Aalborg University, DK
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg
Info: www.chl.lu/www.sportkine.lu

Jeudi 20 avril de 19:00 à 20:00
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES POLYNEUROPATHIES (HYBRIDE)

Orateur: Prof. Alain Maertens de Noordhout, Hôpitaux Robert Schuman
Lieu: Auditoire, Hôpital Kirchberg, 9, rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

Samedi 22 avril de 08h30 à 13h
JOURNÉE DE SANTÉ MENTALE

Info: www.alformec.lu

Mardi 25 avril de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE

Thème: STAFF neurovasculaire: révision des cas de thrombectomie
Orateur: Prof. Dr D. Droste
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

Mardi 25 avril de 18h à 20h
CYCLE SUR L'HYPERSEXUALISATION

Thème: L'hypersexualisation, enjeux individuels et collectifs
Orateur: V. Doyen
Lieu: Cercle Cité, Luxembourg
Info: www.cesas.lu

Mercredi 26 avril de 8h30 à 12h30
L'HYPERSEXUALISATION, DE QUOI PARLE-T-ON?

Lieu: Forum Geesseknäppchen, 40 boulevard Pierre Dupong, L-1430 Luxembourg
Info: www.cesas.lu

MAI 2023

Du lundi 2 au mardi 11 mai
3ÈME SEMAINE DE LA SANTÉ AFFECTIVE ET SEXUELLE

Info: www.cesas.lu

Lundi 10 mai de 18h à 19h
ANTI-DOPING ALAD-COSL SEMINAR (LU)

Orateurs: A. Sax, MD, Prof. A. Urhausen, MD, PhD - ALAD-COSL, LU
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg
Info: www.chl.lu / www.cosl.lu

Mardi 23 mai de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE

Thème: Situations aiguës en épilepsie
Orateur: Prof. Dr N. Gaspard (Hôpital Erasme, Bruxelles)
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

JUIN 2023

Mardi 6 juin de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE

Thème: Sclérose en plaques, grossesse et allaitement
Orateur: Dr M. Cescutti (CHL - Neurologie) ou Prof. Dr K. Hellwig (St. Josef Hospital, Bochum)
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

Jeudi 15 juin
LA CONTRACEPTION – FORMATION SUR LE GUIDE «LET'S TALK ABOUT SEX !»

Orateur: Sandra Michely, chargée de projets au Cesas
Lieu: Planning familial, 6-10, rue de la Fonderie, L-1531 Luxembourg
Info: www.cesas.lu

Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ? Envoyez toutes les informations sans plus attendre à: agenda@semper.lu

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

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

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

Prix public (TVAC)
ACARIZAX® 30 co : 88,09€
ACARIZAX® 90 co : 203,06€
Remboursé à 80% par la CNS

Baisse de prix de 20% sur la grande boite

Forme pharmaceutique et composition: Acarizax est un lyophilisat oral utilisé dans le cadre d'une immunothérapie allergénique spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) d'acariens, *Dermatophagoides pteronyssinus et Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM dans un lyophilisat oral. **Indication thérapeutique:** Acarizax est indiqué chez les adultes (18 à 65 ans) diagnostiqués à partir de l'histoire clinique et de la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) présentant au moins l'une des maladies suivantes: - rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. - asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. Le statut asthmatique du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement. Acarizax est indiqué chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. **Posologie et mode d'administration:** La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) est d'un lyophilisat oral (12 SQ-HDM) par jour. Le traitement par Acarizax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Afin de pouvoir discuter et éventuellement traiter les effets indésirables immédiats, il est recommandé d'effectuer la première prise de lyophilisat oral sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. **Effets cliniques:** L'apparition de l'effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement. Les recommandations thérapeutiques internationales indiquent qu'il faut 3 ans de traitement pour que l'immunothérapie allergénique puisse modifier l'évolution de la maladie. Des données d'efficacité sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement par Acarizax chez l'adulte; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement. Acarizax n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans. Acarizax n'est pas indiqué chez le sujet de plus de 65 ans. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'un des excipients, un FEV <70% de la valeur théorique lors de l'instauration du traitement, maladies auto-immunes actives ou mal contrôlées, anomalies immunitaires, déficits immunitaires, dépression immunitaire ou maladies néoplasiques malignes actives. Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois. Chez les patients asthmatiques et présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection. Patients présentant une inflammation buccale aiguë sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi:** En cas d'aggravation de l'asthme, d'un état inflammatoire sévère de la cavité buccale, de plaies buccales, ou à la suite d'une chirurgie buccale, y compris d'une extraction dentaire, ou de la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée, ou le traitement en cours par ce médicament doit être temporairement interrompu, afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale. L'instauration d'un traitement par Acarizax chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux acariens par voie sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables. Chez les patients présentant une cardiopathie, le risque de réactions allergiques systémiques peut être plus important. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le foetus. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. **Effets secondaires:** Les patients traités par Acarizax doivent principalement s'attendre à la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, qui disparaîtront en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise d'Acarizax et ce, à chaque prise, pour disparaître en quelques minutes ou plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître. Des cas isolés d'aggravation aiguë sévère de symptômes d'asthme ont été rapportés. Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. Des cas de réactions allergiques systémiques graves, y compris d'anaphylaxie, ont été rapportés depuis la commercialisation. La première administration du lyophilisat oral doit donc être réalisée sous surveillance médicale. Cependant des cas de réaction allergique systémique grave se sont produits suite à des prises ultérieures à la première prise. En cas d'aggravation aiguë des symptômes d'asthme ou de réactions allergiques systémiques sévères, d'angio-oedème, de difficultés à avaler, de difficultés à respirer, de modification de la voix, d'hypotension ou de sensation de constriction pharyngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Des cas isolés d'oesophagite à éosinophiles ont été rapportés. **Surdosage:** Lors des études de phase I, des adultes allergiques aux acariens ont été exposés à des doses allant jusqu'à 32 SQ-HDM. Il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-HDM chez les adolescents. **Excipients:** Gélatine (à base de poisson), Mannitol, Hydroxyde de sodium. **Conservation:** 4 année. **Contenu de l'emballage:** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 90 comprimés. **Titulaire de l'AMM:** ALK Abelló A/S Danemark. **Numéro:** 2020020052. **Mode de délivrance:** sur prescription médicale.
Informations complètes du produit; Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, infobe@alk.net

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

ALK

2023-03ACABELUX-02

IRONS-NOUS EN FRANCE LE 1ER MAI ?

N°156 AVRIL 2023
Semper LUXEMBOURG
MADE IN LUXEMBOURG

Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

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

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul,

Ont collaboré à ce numéro
Dr A.M. Bilas, Dr I. Catala, Ch. Hadrien, Dr H Kugener

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

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

www.dsb.lu

dsb communication

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

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

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

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Verquvo 2,5 mg comprimés pelliculés ; Verquvo 5 mg comprimés pelliculés ; Verquvo 10 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Verquvo 2,5 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de vericiguat. *Excipient à effet notoire :* Chaque comprimé pelliculé contient 58,14 mg de lactose (monohydraté). Verquvo 5 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de vericiguat. *Excipient à effet notoire :* Chaque comprimé pelliculé contient 55,59 mg de lactose (monohydraté). Verquvo 10 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vericiguat. *Excipient à effet notoire :* Chaque comprimé pelliculé contient 111,15 mg de lactose (monohydraté). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé) Verquvo 2,5 mg comprimés pelliculés : Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, d'un diamètre de 7 mm, portant l'inscription « 2.5 » sur une face et « VC » sur l'autre face. Verquvo 5 mg comprimés pelliculés : Comprimé pelliculé rouge brun, rond, biconvexe, d'un diamètre de 7 mm, portant l'inscription « 5 » sur une face et « VC » sur l'autre face. Verquvo 10 mg comprimés pelliculés : Comprimé pelliculé jaune orangé, rond, biconvexe, d'un diamètre de 9 mm, portant l'inscription « 10 » sur une face et « VC » sur l'autre face. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Verquvo est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Le vericiguat est administré en association avec d'autres thérapies de l'insuffisance cardiaque. Avant de débuter le traitement par le vericiguat, il est conseillé d'optimiser le traitement diurétique et le statut volémique afin de stabiliser le patient après la décompensation, en particulier chez les patients présentant des taux très élevés de NTproBNP. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de vericiguat une fois par jour. La dose doit être doublée toutes les 2 semaines environ jusqu'à atteindre la dose cible d'entretien de 10 mg une fois par jour, en fonction de la tolérance du patient. En cas de problèmes de tolérance (hypotension symptomatique ou pression artérielle systolique [PAS] inférieure à 90 mmHg), une diminution temporaire de la dose ou un arrêt de vericiguat est recommandé. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant une PAS <100 mmHg. *Oubli de dose :* En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, le jour de l'oubli. Les patients ne doivent pas prendre deux doses de vericiguat le même jour. *Populations particulières : Patients âgés :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 15 mL/min/1,73 m^2 (sans dialyse). L'utilisation du vericiguat n'est pas recommandée chez les patients qui présentent un DFGe < 15 mL/min/1,73 m^2 à l'instauration du traitement ou qui sont sous dialyse. *Insuffisance hépatique :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation du vericiguat n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité du vericiguat chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée clinique n'est disponible. Des effets indésirables sur la croissance osseuse ont été observés dans les études non cliniques. Mode d'administration : Voie orale. Verquvo doit être pris pendant les repas. *Comprimés écrasés :* Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, Verquvo peut être écrasé et mélangé à de l'eau immédiatement avant administration. **Contre indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Association avec d'autres stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC), tels que le riociguat. **Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : L'effet indésirable signalé le plus fréquemment pendant le traitement par vericiguat est l'hypotension (16,4 %). Tableau récapitulatif des effets indésirables : La tolérance du vericiguat a été évaluée dans une étude de phase III (VICTORIA) menée chez un total de 2 519 patients traités par vericiguat (jusqu'à 10 mg une fois par jour). La durée moyenne d'exposition au vericiguat était de 1 an et la durée maximale était de 2,6 ans. Les effets indésirables rapportés avec le vericiguat dans les études cliniques sont présentés ci dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **Effets indésirables : Affections hématologiques et du système lymphatique** : Anémie (Fréquent) ; **Affections du système nerveux** : Sensation vertigineuse, Céphalée (Fréquent) ; **Affections vasculaires** : Hypotension (Très fréquent) ; **Affections gastro intestinales** : Nausée, Dyspepsie, Vomissement, Reflux gastro-œsophagien (Fréquent). Description des effets indésirables spécifiques : *Hypotension :* Durant l'étude VICTORIA, la réduction moyenne de la pression artérielle systolique était supérieure d'environ 1 à 2 mmHg chez les patients ayant reçu le vericiguat par comparaison avec le placebo. Dans l'étude VICTORIA, une hypotension a été signalée chez 16,4 % des patients traités par vericiguat, contre 14,9 % des patients traités par le placebo. Cela inclut également l'hypotension orthostatique, qui a été signalée chez 1,3 % des patients traités par vericiguat, contre 1,0 % des patients traités par le placebo. Une hypotension symptomatique a été rapportée chez 9,1 % des patients traités par vericiguat et 7,9 % des patients traités par le placebo, et a été considérée comme un événement indésirable grave chez 1,2 % des patients traités par vericiguat et 1,5 % des patients traités par le placebo. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Verquvo 2,5 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1561/001–011, Verquvo 5 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1561/012–022, Verquvo 10 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1561/023–033. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 16 juillet 2021. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 07/2021.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. Date of last revision: 17-02-2022 / PP-VER-BE-0018-1.

Date last revised: 16-02-2023 - PP-VER-LU-0006-1

Référence :
1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382(20):1883-1893.

Verquvo® vericiguat

Verquvo®
vericiguat

BAYER

Pour les patients atteints d'HF à la suite d'une aggravation de l'HF

NOUVEAU SUR LA LISTE POSITIVE*

- **Des résultats cliniques spécifiquement prouvés[1]**
- **Un nouveau mode d'action[1]**

Un événement de HF aggravé est défini comme une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou une utilisation ambulatoire de diurétiques IV pour insuffisance cardiaque.

Verquvo® est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les patients adultes présentant une fraction d'éjection réduite et stabilisés après un événement récent de décompensation nécessitant un traitement IV.

* Liste positive des médicaments GDL.

Date last revised: 16-02-2023 - PP-VER-LU-0006-1