

# Semper

LUXEMBOURG

L'implication des patients  
dans la recherche  
au Luxembourg

**Urgences**  
Douleurs ostéo-musculaires  
de l'enfant sportif

**Violences conjugales:**  
retour sur la pandémie  
silencieuse

**CONGRESS**  
12<sup>e</sup> «International AIDS  
Society Conference»:  
que des bonnes nouvelles...

## FOCUS



**Pr Simona L. Sava**  
Vydura®: une première  
dans la prise en charge  
de la migraine

### CAS CLINIQUE

Herpès génital: avec toi pour toujours

### ÉVASION

Loisium Champagne, nouvelle adresse  
bien-être au cœur des vignes

### ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Paré et son pessaire

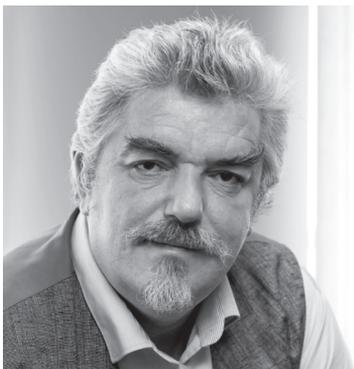
**Galápagos**



**Jyseleca**®  
filgotinib



# Edito



## Pirola et autres parasites

Pas moyen de rentrer de vacances tranquille sans que l'OMS sonne l'alerte. Quatre mois après la levée de «l'urgence mondiale», plus d'un million de contaminations supplémentaires au Covid auraient été rapportées dans le monde en un mois. Le coupable: BA.2.86, sous-variant d'Omicron, affectueusement baptisé Pirola, en goguette entre les Etats-Unis, le Danemark, Israël et la France.

L'étymologie est amusante... Elle renvoie non pas au Lac Pirola, magnifique site de randonnée dans la Valmalenco (Lombardie), mais bien plus loin, à un astéroïde de 43 km de diamètre découvert en 1927, qui tirerait lui-même son nom de sa ressemblance avec un parasite de la pirole, plante de la famille des bruyères, qui porte cinq ou six feuilles à peu près semblables à celles du poirier. D'où le nom de pirole, ou pyrole, dérivé de *pirus*, ou *pyrus*.

Aux experts de l'OMS en mal de pandémie, nous ne pouvons que recommander, avant le recours à d'éventuelles nouvelles mesures de restrictions des libertés fondamentales, de se pencher sur le graphique publié en page 12 de ce numéro, lequel permet de prendre la mesure de l'impact qu'ont eu les mesures de distanciation sociale, souvent décidées sous la pression d'états tiers et de l'obsession du risque zéro, sur la problématique des violences domestiques et conjugales.



*Homo homini lupus*, de Max Pirner, en hommage à Arthur Schopenhauer. (National Gallery, Prague)



# Edito



De cela, on parle trop peu, préférant mettre en lumière l'issue somme toute favorable de la pandémie et saluer à juste titre le travail remarquable des professionnels. Cependant, il ne faudrait pas pour autant recouvrir d'un voile pudique les revers de la médaille, entre drames sociaux bien actuels et entrées futures au catalogue DSM des bambins des années 2020 et 2021, sans quoi le bilan global pourrait bien s'apparenter à une victoire à la... Pyrrhus.

Pendant ce temps, Ursula von der Leyen fait parler d'elle non plus pour ses démêlés avec le *New York Times* ou ses coûteux SMS, ni pour sa candidature présumée à un second mandat à la présidence de la Commission européenne, mais pour sa croisade contre le statut de protection européen des loups. En cause, notamment GW950m, un représentant de l'espèce accusé d'avoir occis il y a un an Dolly, très vénérable poney trentenaire... appartenant à Madame von der Leyen. Le grand méchant loup a par ailleurs subséquemment fait l'objet d'un permis de tuer à son encontre.

Au moment où nous mettons sous presse, on ignore si les négociations d'achats groupés de pièges à loups ont commencé.

*Dr Eric Mertens*

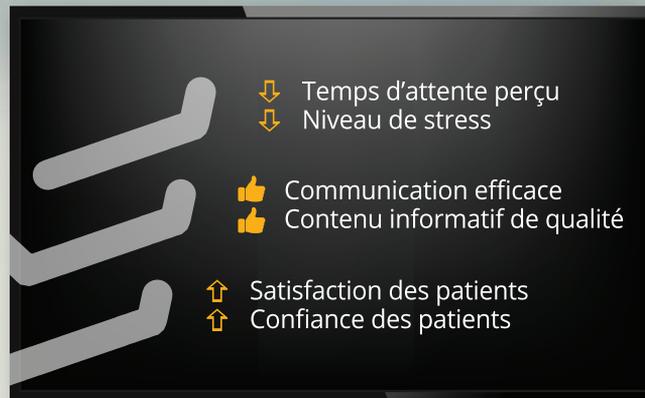
## Ursula vs. The wolf

Nous renvoyons volontiers nos lecteurs désirant en savoir plus sur la relation houleuse entre Ursula et ces animaux de meute, pourtant réputés ne pas se manger entre eux, au site bien nommé [ursulavsthewolf.com](http://ursulavsthewolf.com)



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





## Solution d'affichage numérique inventive pour votre salle d'attente

**Contenu éditorial exclusif et fiable**  
**Personnalisé pour votre cabinet**



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Reagila 1,5mg - 3mg - 4,5mg - 6mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 1,5mg - 3mg - 4,5mg - 6mg de cariprazine. **Excipient à effets notoire**: Reagila 3mg gélules Chaque gélule contient 0,0003mg de rouge allura AC (E 129). Reagila 4,5mg gélules Chaque gélule contient 0,0008mg de rouge allura AC (E 129). Reagila 6mg gélules Chaque gélule contient 0,0096mg de rouge allura AC (E 129). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes. **POSÉOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5mg, jusqu'à une dose maximale de 6mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites

actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la dose. **Relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine** Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine. **Relais de cariprazine par un autre antipsychotique** Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ. **Dose oubliée** Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose oubliée dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et la dose suivante doit être prise selon le régime habituel. Il n'est pas recommandé de prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

**Population spéciale** **Insuffisance rénale** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] ≥ 30ml/min et < 89ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Personnes âgées** Les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de la cariprazine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture. L'alcool doit être évité lors du traitement par la cariprazine. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4. Administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6mg) étaient une akathisie (19%) et un syndrome parkinsonien (17,5%). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. **Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie.** **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Anémie, Éosinophilie. Rare: Neutropénie. **Affections du système immunitaire:** Rare: Hypersensibilité. **Affections endocriniennes:** Peu fréquent: TSH (thyroestimuline)

REAGILA® GELUL. 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x21

€ 70.31

REAGILA® GELUL. 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x98

€ 293.23

sanguine diminuée. Rare: Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: Dyslipidémie, Prise de poids, Perte de l'appétit, Augmentation de l'appétit. Peu fréquent: Natriémie anormale, Diabète, Élévation de la glycémie. **Affections psychiatriques:** Fréquent: Troubles du sommeil<sup>1</sup>, Anxiété. Peu fréquent: Comportement suicidaire, Délire, Dépression, Baisse de la libido, Augmentation de la libido, Dysfonction érectile. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: Akathisie<sup>2</sup>, Parkinsonisme<sup>3</sup>. Fréquent: Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie<sup>4</sup>, Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux<sup>5</sup>. Peu fréquent: Dyskinésie tardive, Dyskinésie<sup>6</sup>, Dysesthésie, Léthargie. Rare: Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée: Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires:** Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle, Irritation oculaire. Rare: Cataracte, Photophobie. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertige. **Affections cardiaques:** Fréquent: Tachyrythmie. Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradyrythmie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires:** Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Vomissements, Nausées, Constipation. Peu fréquent: Reflux gastro-œsophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires:** Fréquent: Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Fréquent: Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périnatales:** Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. **Troubles du sommeil:** insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin.

REMBOURSÉ À 80%



# REAGILA®

## CARIPRAZINE

REAGILA® offre pour les patients adultes souffrant de schizophrénie<sup>6</sup>:

- Une efficacité prouvée pour le traitement des symptômes positifs et négatifs.<sup>1-4</sup>
- Une amélioration cliniquement significative du fonctionnement comparé à la rispéridone.<sup>5</sup>
- Un bon profil de sécurité<sup>6</sup>



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

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

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 Gallilée 5/03, 1210 BRUXELLES. Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-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** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Reagila 1,5mg (28 gélules): EU/1/17/1209/003. Reagila 3mg (28 gélules): EU/1/17/1209/013. Reagila 4,5mg (28 gélules): EU/1/17/1209/021. Reagila 6mg (28 gélules): EU/1/17/1209/029. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2022.

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

E.R.: Recordati SRL - Av. du Bourgemestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette - 2022/068/RecBe -



# Sommaire

10



## SOCIÉTÉ

Violences conjugales:  
retour sur la pandémie  
silencieuse

14



## FOCUS

*Pr Simona L. Sava:*  
Vydura®: une première  
dans la prise en charge  
de la migraine

18



## RECHERCHE

L'implication des patients  
dans la recherche  
au Luxembourg

20



## CAS CLINIQUE

Herpès génital:  
avec toi pour toujours

29



## CONGRESS

*12<sup>e</sup> «International AIDS Society Conference»:  
que des bonnes nouvelles...*

- Traitement du VIH/sida: les anticorps neutralisants sont-ils l'arme fatale?
- Est-ce bientôt la fin du VIH/sida dans une ville?
- VIH/sida: le 6<sup>e</sup> patient guéri crée la surprise
- VIH/sida et événements cardiovasculaires majeurs: faut-il donner une statine malgré un risque faible?
- Transmission du VIH et virémie basse: risque zéro ou risque quasi zéro?

# Sommaire

40



## URGENCES

Douleurs ostéo-musculaires de l'enfant sportif

44



## EVASION

Loisium Champagne, une nouvelle adresse bien-être au coeur des vignes

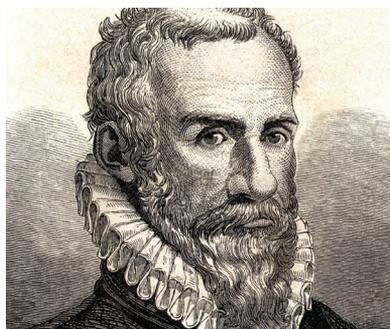
46



## SORTIES

Concert, spectacle, animaux

48



## ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Paré et son pessaire

50

## AGENDA

52

## FLASH

54

## CARTOON

## 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](mailto:webdev@dsb.lu)



Colophon en page 54

**NOUVEAU**  
Remboursé à 100%  
au Grand-Duché  
de Luxembourg<sup>1</sup>

**TEZSPIRE<sup>®</sup>**  
(tezepelumab) Subcutaneous  
Injection

**Rise above** the complexity  
of severe asthma

**Treat across** phenotypes and  
irrespective of biomarker levels<sup>2,\*</sup>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Tezspire 210 mg solution injectable en seringue préremplie Tezspire 210 mg solution injectable en stylo prérempli **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Seringue préremplie Chaque seringue préremplie contient 210 mg de tézépélumab dans 1,91 mL de solution (110 mg/mL), Stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 210 mg de tézépélumab dans 1,91 mL de solution (110 mg/mL). Le tézépélumab est un anticorps monoclonal humain produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (*Chinese hamster ovary*, CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune clair. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Tezspire est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Posologie *Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)* La dose recommandée est de 210 mg de tézépélumab en injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Tezspire est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme du patient. *oubli de dose* En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Le patient peut ensuite reprendre la dose le jour prévu de l'administration. Si la dose suivante est déjà planifiée, celle-ci peut être administrée comme prévu. Ne pas administrer une double dose. *Populations particulières* *Population âgée (>= 65 ans)* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance rénale et hépatique* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Tezspire chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Mode d'administration* Tezspire est administré en injection sous-cutanée. L'injection du médicament peut être réalisée par le patient lui-même ou son aidant après avoir reçu une formation à la technique d'injection sous-cutanée. Une formation adéquate des patients et/ou des aidants sur la préparation et l'administration de Tezspire doit être assurée avant l'utilisation, conformément aux « Instructions pour l'administration ». Tezspire doit être injecté dans la cuisse ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril. Si c'est un professionnel de santé ou un aidant qui réalise l'injection, celle-ci peut également être faite dans la partie supérieure du bras. Un patient ne doit pas réaliser lui-même une injection dans le bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou indurée. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque administration. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie ou du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** *Résumé du profil de tolérance* Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les arthralgies (3,8 %) et les pharyngites (4,1 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Dans les études cliniques conduites chez des patients atteints d'asthme sévère, un total de 665 patients a reçu au moins une dose de Tezspire au cours d'études d'une durée de 52 semaines. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. \* La pharyngite était définie par les termes préférentiels suivants : pharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngite à streptocoques et pharyngite virale. † L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculeuse. ‡ Voir « Description d'effets indésirables particuliers ». *Description d'effets indésirables particuliers* *Réactions au site d'injection* Les données de tolérance issues du regroupement des études PATHWAY et NAVIGATOR ont mis en évidence des réactions au site d'injection (telles que érythème, gonflement, douleur) survenues avec une incidence de 3,8 % chez les patients traités par tézépélumab 210 mg sous-cutané toutes les 4 semaines (Q4S). *Population pédiatrique* Un total de 82 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme sévère, non contrôlé a été inclus dans l'étude de phase 3 de 52 semaines NAVIGATOR (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le profil de tolérance chez les adolescents était globalement similaire à celui observé pour l'ensemble de la population étudiée. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **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 ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: www.quichet.lu/pharmacovigilance **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1677/001 1 seringue préremplie EU/1/22/1677/002 Conditionnement multiple : 3 (3 boîtes de 1) seringues préremplies EU/1/22/1677/003 1 stylo prérempli EU/1/22/1677/004 Conditionnement multiple 3 (3 boîtes de 1) stylos préremplis **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**Tableau 1** Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite <sup>a</sup>	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée <sup>a</sup>	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection <sup>a</sup>	Fréquent

\*Eosinophilic and noneosinophilic, allergic and nonallergic phenotypes; eosinophils, IgE and FeNO biomarkers. FeNO = fractional exhaled nitric oxide; IgE = immunoglobulin E.

Reference: 1. Liste positive-cns.public.lu; 2. Tezspire. Summary of Product Characteristics, latest version consulted on 01/07/2023.

NS ID LU-0296-Revision date 07/2023-LB Local code 1166

§ Liste positive-cns.public.lu

# Violences conjugales: retour sur la pandémie silencieuse

Face à la crise sanitaire de la COVID-19, le monde a connu des bouleversements d'une ampleur inédite, allant au-delà de la seule sphère médicale. Parmi les profonds changements, un fléau a gagné en intensité : la violence conjugale. Les professionnels de santé se retrouvent face à un enjeu majeur: détecter, comprendre et soutenir les victimes de ces violences pour faciliter leur processus de guérison.

Arnaud Mertens

Research Fellow, Luxembourg Institute of Socio-Economic Research (LISER)

La maison, loin d'être systématiquement un havre de sécurité, peut parfois cacher des actes de violence conjugale. Ces agressions, commises dans la discrétion du domicile, résultent de dynamiques de pouvoir, exacerbées par les agresseurs. La majorité des victimes sont des femmes, endurant violences physique, sexuelle et psychologique. L'Organisation mondiale de la santé confirme cette sombre réalité: une femme sur trois à une sur quatre a déjà subi des actes de violence domestique.<sup>1,2</sup>

## Conséquences insidieuses de la violence conjugale

La violence conjugale va au-delà des blessures visibles; elle engendre de lourdes séquelles psychologiques chez les victimes, s'étendant aussi à leur entourage. De nombreuses victimes développent dépression et stress post-traumatique<sup>1</sup>, et certaines connaissent une fin tragique.<sup>3</sup> Sur le plan socio-économique, elles sont fréquemment piégées dans des spirales de dépendance et d'intimidation.<sup>4</sup> Elles sont aussi plus susceptibles de perdre leur emploi, limitant ainsi leurs opportunités et choix quotidiens.<sup>5</sup>

Quant aux enfants exposés à cette violence, ils portent ces stigmates jusqu'à l'âge adulte, risquant à la fois de devenir victimes<sup>6</sup> et auteurs<sup>7</sup> de violences conjugales.

## L'effet des mesures sanitaires

Le confinement, implémenté pour limiter la propagation du virus, a donné aux agresseurs une occasion supplémentaire d'asseoir leur contrôle. De nombreuses victimes, isolées de leur cercle de soutien, ont été davantage exposées à la violence. Dans certains cas, les agresseurs ont été jusqu'à instrumentaliser la peur de la pandémie pour exercer davantage de dominance.

Les racines de cette violence sont profondément ancrées dans nos structures culturelles, sociales et économiques. La pandémie a introduit ou amplifié des « facteurs situationnels », incluant les chocs économiques, la proximité accrue entre victime et agresseur, et les problèmes de santé mentale. Les Nations Unies ont rapidement signalé une hausse des appels aux centres d'aide dans différentes régions du monde. Néanmoins, mesurer

«Le confinement, implémenté pour limiter la propagation du virus, a donné aux agresseurs une occasion supplémentaire d'asseoir leur contrôle.»



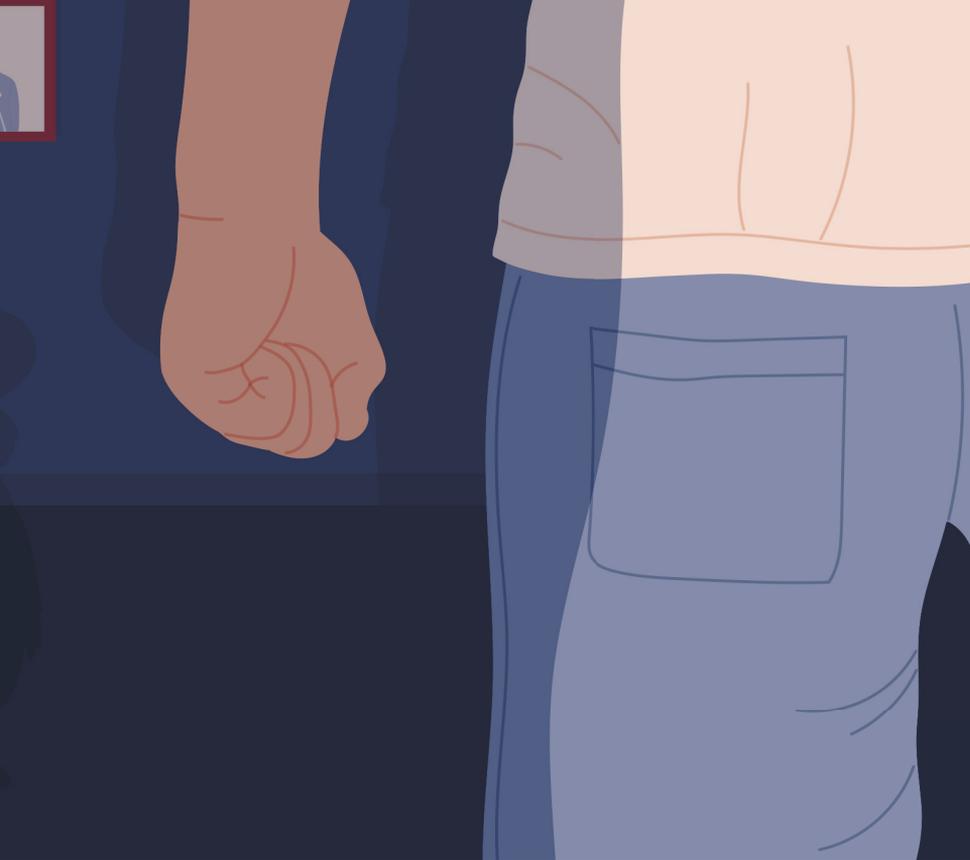
l'ampleur réelle de la violence conjugale reste délicat, particulièrement pendant un confinement. Beaucoup de cas ne sont pas signalés, un phénomène potentiellement aggravé par les conditions pandémiques.

## Contrastes statistiques

Les études durant la pandémie révèlent des tendances divergentes selon les zones géographiques. Si les consultations de sites d'aide aux victimes ont augmenté dans certains pays, d'autres rapports indiquent une diminution des cas signalés à la police. Cette contradiction s'explique probablement par le fait que beaucoup de victimes n'ont pas pu déclarer leur situation pendant le confinement.

## Théories des dynamiques sous-jacentes

Pour comprendre l'effet de la pandémie sur cette violence, plusieurs théories scientifiques sont évoquées. La théorie de la « réduction de l'exposition » est sans doute la plus simple à appréhender. Selon cette théorie, l'occasion d'un crime augmente en fonc-



tion de la durée d'exposition au crime lui-même. Avec le confinement, les victimes sont restées cloîtrées avec leurs agresseurs, offrant ainsi plus d'occasions pour des actes de violence.

Une autre théorie, celle du « pouvoir de négociation au sein du ménage », indique que l'agresseur, tirant une satisfaction de la violence, pourrait « compenser » la victime, par exemple par un soutien financier, en échange de son impunité. Cette dynamique, souvent non explicite, pousse la victime à tolérer la violence par dépendance financière. La pandémie, en bouleversant la stabilité économique et les rôles domestiques, pourrait avoir exacerbé ce phénomène.

Des perspectives plus nuancées, telles que les théories du « *male backlash* » (*contrecoup masculin*, en français) et de la violence instrumentale, suggèrent que l'accroissement du pouvoir ou de l'autonomie de la victime pourrait, paradoxalement, la rendre plus vulnérable. Par exemple, un agresseur licencié pourrait voir l'emploi de sa victime comme une menace à sa domination, recourant à la violence pour réaffirmer son contrôle.

## L'apport des données numériques

A la suite des observations approfondies sur l'impact potentiel des mesures sanitaires liées à la COVID-19, une nouvelle étude du *Luxembourg Institute of Socio-Economic Research* (LISER) a été réalisée sur base de données numériques alternatives pour évaluer les incidents de violence conjugale (*l'article de recherche complet sera bientôt disponible à la lecture*). Les sources principales sont des traces numériques, en particulier les recherches liées à la violence conjugale effectuées sur Google par des utilisateurs de 31 pays ayant recours significativement à Internet entre janvier 2017 et décembre 2021. Ces données ont été extraites grâce à l'API<sup>8</sup> privée de *Google Trends*, un outil qui suit la popularité d'un mot-clé ou d'un sujet sur une période donnée dans une zone géographique spécifique. En intégrant les données de l'étude avec celles de l'Oxford COVID-19 *Government Response Tracker*, l'influence du calendrier et de l'intensité des mesures sanitaires par pays ont pu être analysées. Les traces numériques, souvent dési-

gnées comme données « infodémiologiques », incarnent les préoccupations des internautes et ont été utilisées pour suivre divers phénomènes, allant des migrations<sup>9</sup> à l'évolution des épidémies comme la grippe.<sup>10</sup> Plus spécifiquement, ces données offrent un aperçu puissant des incidents de violence conjugale. De nombreux chercheurs considèrent déjà les recherches sur Google liées à la violence conjugale comme une variable de substitution des incidents réels de violence. Cette approche trouve son écho dans la manière dont ces recherches correspondent étroitement aux données des lignes d'urgence ou de la police dans des régions comme l'Espagne<sup>11</sup>, la Finlande<sup>12</sup> et des métropoles comme Londres et Los Angeles.<sup>13</sup>

L'avantage principal de ces données est leur capacité à réduire les problèmes de sous-déclaration et à offrir une anonymisation précieuse aux victimes en quête d'aide, notamment en périodes où les contraintes sanitaires limitent les interactions. En effet, moins de la moitié des incidents de violence domestique sont d'ordinaire signalés à la police<sup>14</sup>, et la pandémie de la COVID-19 a probablement exacerbé ce phénomène d'invisibilité. L'exposition accrue des victimes à leurs agresseurs, couplée aux mesures sanitaires strictes, a compliqué le signalement aux autorités ou aux proches hors du foyer.

Néanmoins, il est crucial de comprendre que toutes les recherches sur Google ne sont pas nécessairement le fait de victimes directes. Certaines peuvent provenir de personnes simplement intéressées par le sujet, une tendance amplifiée au début de la pandémie.<sup>15</sup> Malgré cela et les limites inhérentes à toute source de données, les recherches sur Google présentent des avantages indéniables. Elles sont disponibles en temps réel, collectées de manière uniforme à travers différents pays, et surpassent les contraintes souvent associées aux données basées sur des enquêtes ou des registres administratifs.

## Une première exploration suggestive

La figure suivante offre une première esquisse éloquent de l'évolution de la violence domestique suivant l'adoption des premières mesures sanitaires en réponse à la COVID-19. Celle-ci cartographie l'intensité des recherches Google associées à la violence domestique (*DV Point Estimate*) au fil des semaines, fournissant ainsi un baromètre initial des répercussions de ces mesures sur le tissu social. L'intensité des recherches Google est mise en relation avec l'intensité des mesures sanitaires de distanciation sociale (*Social Distancing*).

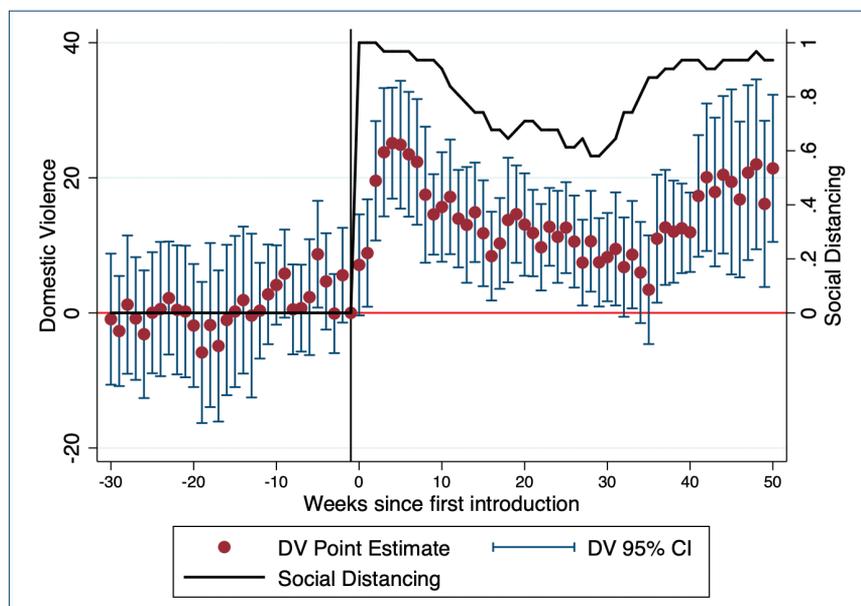
Une montée préoccupante de la violence domestique se manifeste dès la deuxième semaine à la suite de l'adoption de mesures de distanciation sociale, culminant autour de la cinquième semaine. Cette ascension s'amenuise progressivement pour se diluer vers la trentième semaine, avant de connaître une recrudescence modérée.

Il est notable que l'acuité de la violence domestique semble évoluer parallèlement à l'intensité des mesures sanitaires, bien qu'avec un léger décalage. Cet accroissement concomitant des recherches relatives à la violence domestique, proportionnel à la sévérité des mesures, suggère un lien potentiellement causal entre ces deux éléments.

Il convient toutefois de rappeler que cette figure est purement introductive. Elle trace les premiers contours d'une réalité complexe que des modèles ultérieurs, plus sophistiqués, se proposent d'explorer avec davantage de minutie et de profondeur dans l'article de recherche réalisé.

## Vers une meilleure compréhension

Les mesures sanitaires semblent laisser une empreinte sur la courbe de la violence conjugale, faisant écho à une «pandémie parallèle» insidieuse.



Seulement deux semaines après le début du confinement, un pic alarmant dans les recherches Google associées à la violence conjugale a émergé, se traduisant par un ressenti de ce phénomène même un an après l'instauration des premières politiques sanitaires. Étonnamment, les analyses de l'étude suggèrent que bien que les

politiques de soutien économique aient exacerbé cette tendance, l'adhésion des citoyens aux directives semble la modérer. La pandémie de la COVID-19 a donc ravivé une autre épidémie, silencieuse et cachée: celle de la violence au sein même de nos foyers. En confrontant une crise, nous en avons dévoilé une autre. ■

### Références:

1. Truman, J. L., & Morgan, R. E. (2014). Nonfatal domestic violence. Washington, DC: US Department of Justice, Bureau of Justice Statistics.
2. World Health Organization. (2012). Understanding and addressing violence against women: Intimate partner violence (tech. rep.). World Health Organization.
3. Devries, K., Watts, C., Yoshihama, M., Kiss, L., Schraiber, L. B., Deyessa, N., Heise, L., Durand, J., Mbwambo, J., Jansen, H., et al. (2011). Violence against women is strongly associated with suicide attempts: Evidence from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence against women. *Social science & medicine*, 73(1), 79–86.
4. Fearon, J., & Hoeffler, A. (2014). Benefits and costs of the conflict and violence targets for the post-2015 development agenda. *Conflict and violence assessment paper*, Copenhagen Consensus Center, 1–65.
5. Borker, G. (2021). Safety first: Perceived risk of street harassment and educational choices of women (Policy Research Working Paper Series No. 9731). The World Bank.
6. Holt, S., Buckley, H., & Whelan, S. (2008). The impact of exposure to domestic violence on children and young people: A review of the literature. *Child abuse & neglect*, 32(8), 797–810.
7. Gage, A. J., & Silvestre, E. A. (2010). Maternal violence, victimization, and child physical punishment in Peru. *Child Abuse & Neglect*, 34(7), 523–533.
8. Application programming interface ou «interface de programmation d'application»
9. Alexander, M., Polimis, K., & Zagheni, E. (2020). Combining social media and survey data to nowcast migrant stocks in the United States. *Population Research and Policy Review*, 41(1), 1–28.
10. Ginsberg, J., Mohebbi, M. H., Patel, R. S., Brammer, L., Smolinski, M. S., & Brilliant, L. (2009). Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature*, 457 (7232), 1012–1014.
11. Berniell, I., & Facchini, G. (2021). COVID-19 lockdown and domestic violence: Evidence from Internet-search behavior in 11 countries. *European Economic Review*, 136, 103775.
12. Koutaniemi, E. M., & Einio, E. (2021). Seasonal variation in seeking help for domestic violence based on Google search data and Finnish police calls in 2017. *Scandinavian journal of public health*, 49(3), 254–259.
13. Anderberg, D., Rainer, H., Siuda, F., et al. (2022). Der einfluss der COVID-19-pandemie auf häusliche gewalt-neue ansätze zur quantifizierung mittels Google suchdaten. *ifo Schnelldienst*, 75(01), 01–03.
14. Morgan, R. E., & Oudekerk, B. A. (2019). Criminal victimization, 2018. Bureau of Justice Statistics, 845.
15. Usher, K., Bhullar, N., Durkin, J., Gyamfi, N., & Jackson, D. (2020). Family violence and COVID-19: Increased vulnerability and reduced options for support. *International journal of mental health nursing*, 29(4), 549–552.

# Link/2500

## C'est aussi simple que ça !

Acceptez des paiements en toute flexibilité,  
quel que soit l'endroit où se trouvent vos patients.



Terminal compact idéal pour vos déplacements.



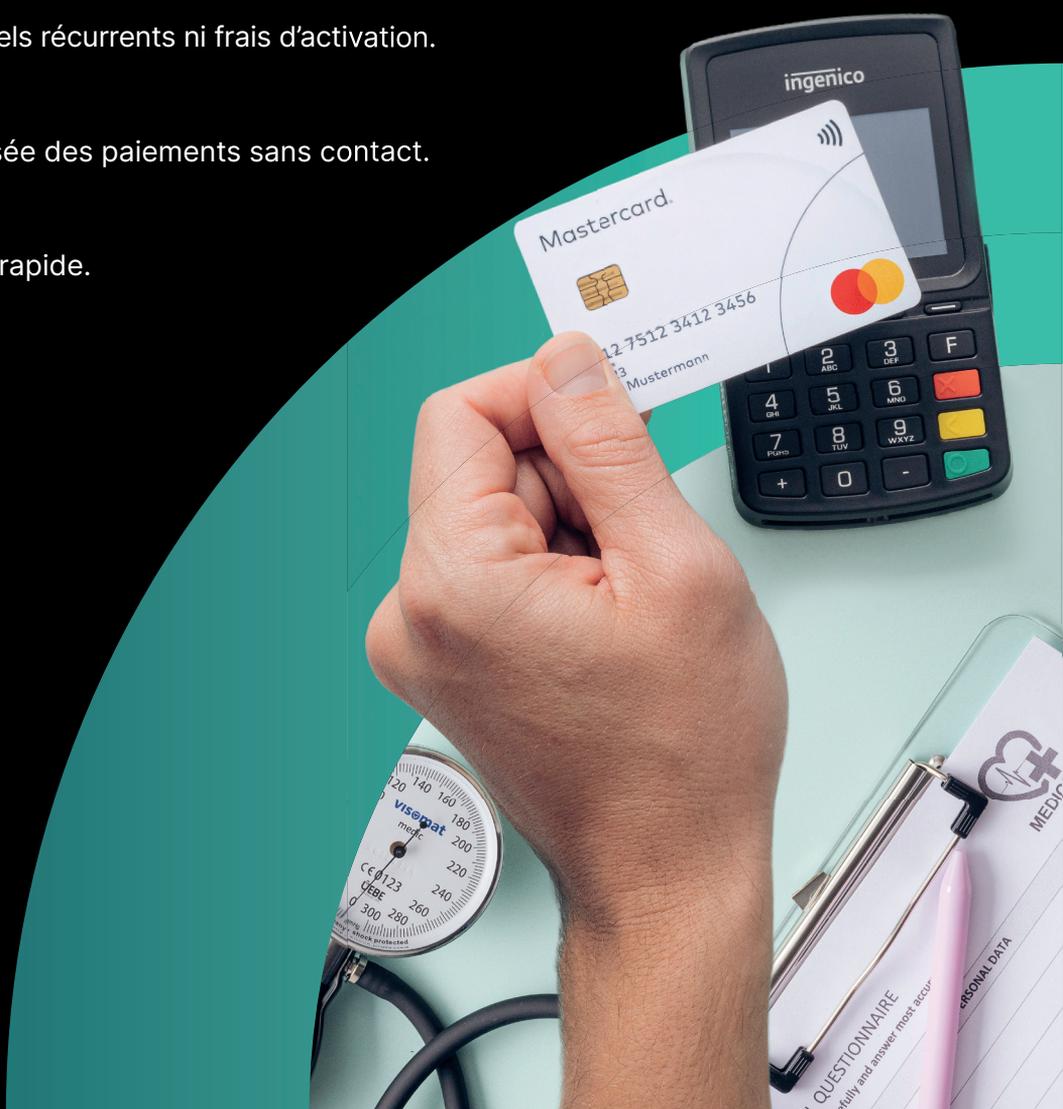
Aucuns frais mensuels récurrents ni frais d'activation.



Acceptation sécurisée des paiements sans contact.



Inscription en ligne rapide.



# Vydura®: une première dans la prise en charge de la migraine

A l'occasion de l'arrivée sur le marché européen du rimégépan (Vydura®, laboratoires Pfizer), nous faisons l'état des lieux de la migraine en 2023 avec le Pr Simona L. Sava, experte dans le domaine. Neurologue responsable de la Clinique des céphalées du Valdor (Liège, Belgique) et diplômée à l'Université de Rome «La Sapienza» puis à l'Université de Liège, le Pr Sava consacre la plus grande part de son activité à la prise en charge des patients céphalalgiques.

## Semper Luxembourg: Quelle est la prévalence de la migraine dans la population?

**Pr Simona L. Sava:** La migraine est une maladie à prévalence très élevée. Si on regarde toutes les études qui ont été menées à ce sujet, la migraine concerne 11,6%<sup>1</sup> de la population générale au niveau mondial, et en Europe, la prévalence est de 11,4%<sup>1</sup>. En Belgique, la prévalence de migraine dans une étude de validation d'un questionnaire de migraine dans une population de 751 personnes entre 20 et 69 ans montrait même une prévalence sur une année de 25,8%<sup>2</sup>. Parmi les céphalées, la migraine arrive directement derrière la céphalée de tension<sup>3</sup>, mais elle est beaucoup plus impactante pour le patient en termes de «*disability*» ou de «*burden of disease*». De plus, on oublie souvent que les migraines sont des pathologies au déterminisme largement génétique: on naît migraineux et on meurt migraineux, et pendant toute sa vie on peut faire plus ou moins de crises. La migraine est plus fréquente chez la femme et dans la tranche de 25 à 55 ans<sup>4</sup>, mais c'est une pathologie qui intéresse tous les âges, et on peut présenter des migraines dès le plus jeune âge.

## Quel est le trajet habituel que connaissent ces patients?

Quand on parle de migraine, on parle d'un ensemble de crises, avec une notion de répétitivité. La variabilité de la maladie migraineuse est importante: on peut aller de 3 crises dans la vie à

30 jours par mois. Une part des migraineux n'arrivent jamais chez le médecin généraliste, et a fortiori chez le neurologue ou en clinique des céphalées. Il y a donc un important sous-diagnostic de la maladie migraineuse.

Sur la base de la fréquence des céphalées, évaluée par le calendrier des céphalées qu'il est important que le patient complète, je distingue dans ma pratique, sur la base de mon expérience:

- les migraines sporadiques (1 crise tous les 1 à 2 mois),
- les migraines épisodiques (jusque 15 jours de migraines par mois), qui comprennent:
  - les formes à basse fréquence (moins de 8 jours par mois) et
  - les formes à haute fréquence (de 8 à 15 jours par mois);
- les migraines chroniques (plus de 15 jours par mois durant au moins 3 mois), qui concernent quasiment 3% des patients migraineux<sup>5</sup>.

**La prévalence de la migraine vraie est élevée, et les patients atteints souffrent de quelques jours à plus de 15 jours par mois. L'impact tant sur le patient que sur la société est majeur.**

En effet, si une migraine qui survient une fois par semaine, pendant maximum 6 heures, est encore gérable par le patient, même en automédication, au-delà de 8 jours par mois, la migraine a déjà un impact important sur la vie professionnelle, sociale et familiale. Et au-delà de 15 jours par mois, on est dans la migraine chronique, qui à ce

stade peut être à l'origine de comorbidités importantes (syndrome anxio-dépressif ou autres altérations de type psychiatrique). Pour ces patients migraineux chroniques, la douleur devient souvent incompatible avec la notion même de bonheur. Le patient se referme, fuit tous les stimuli et s'isole des autres.

En termes d'impact global sur la qualité de vie, la migraine occupe certainement la première place parmi les affections neurologiques en terme de fardeau de la maladie (*Burden of Disease*), et la sixième place toutes pathologies confondues en terme de prévalence<sup>6</sup>. Au-delà des impacts sur la qualité de vie et la santé générale du patient, tout ceci a des conséquences sur le plan socio-économique. Le coût indirect est énorme avec un taux majeur d'incapacité de travail<sup>7,8</sup>.

## Coût total de la migraine

Ainsi, le coût total de la migraine en Europe est estimé à 27 milliards d'euros par an, dont la majorité résulte de l'absentéisme au travail<sup>9</sup>.

## Un autre souci majeur n'est-il pas le cercle vicieux du mésusage des antalgiques?

C'est ce que nous appelons le MOH, pour *Medication Overuse Headache*: le patient atteint de migraine épisodique prend de plus en plus régulièrement des antidouleurs, lesquels deviennent de moins en moins efficaces, sans pour autant consulter car il ignore qu'il existe des traitements spécifiques de la migraine. Les migraines deviennent alors de plus en plus fréquentes et le patient augmente sa consommation d'antalgiques au point de chroniciser sa maladie.

## Medication Overuse Headache «MOH»

Céphalée secondaire par abus de traitement médicamenteux pendant au moins 10 jours/mois (triptans ou ergotamine) ou au moins 15 jours/mois (AINS ou analgésique) en fonction du type de traitement, pendant plus de 3 mois<sup>10</sup>.

# L'avancée des traitements préventifs vs le besoin de renouveau pour traiter la crise aiguë

*Au cours des 30 dernières années, d'abondantes recherches ont été menées sur les traitements préventifs, entre autres pour éviter le développement de céphalées par abus de traitements médicamenteux. On a avancé dans les traitements préventifs, mais en revanche, on a pris un retard important en ce qui concerne les traitements de crises aiguës: entre l'avènement des triptans dans les années 80 et l'ère actuelle avec le rimégépart (Vydura®), on n'a connu aucune nouvelle classe.*

## **Quels sont les objectifs d'un traitement préventif et d'un traitement de la crise?**

Ce qu'on attend d'un traitement préventif, c'est une diminution de la fréquence, de l'intensité et de la durée des crises, ainsi qu'une amélioration au niveau des symptômes qui accompagnent la douleur (photophobie, phonophobie, limitations, nausées, vomissements...), qui peuvent par ailleurs être la seule raison d'incapacité du patient.

En ce qui concerne les traitements de crise aiguë, le but est de stopper l'attaque lorsque celle-ci survient, ou en tout cas de diminuer significativement la sévérité de la crise ainsi que les autres symptômes l'accompagnant. Les triptans nous ont apporté cela, mais l'efficacité générale de ces traitements en seconde ligne est d'environ 60% parmi les patients non-répondeurs aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens<sup>11</sup>. Il restait donc des crises non contrôlées.

En outre, les traitements de crise ont leurs limitations bien connues, incluant chez certains patients la résistance et/ou l'intolérance au traitement, la récurrence de la douleur dans les 24 heures, ou encore la contre-indication des triptans en cas d'antécé-

dents cardiovasculaires<sup>12</sup>.

Nous restions donc fort dépourvus pour les patients qui répondaient mal ou étaient intolérants aux effets secondaires des triptans.

## **En quoi les gépants tels que Vydura® sont-ils novateurs?**

Les gépants ont un autre mode d'action. Alors que les triptans<sup>13</sup> et ditans<sup>14</sup> sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques des vaisseaux crâniens, les gépants sont des antagonistes des récepteurs du CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), un des médiateurs de la douleur<sup>13</sup>.

Sur le plan physiopathologique, le CGRP est produit pendant la crise de migraine. L'effet du CGRP pendant la crise de migraine est entre autres de dilater les vaisseaux méningés, mé-



## Indication EMA<sup>18</sup>

VYDURA est indiqué dans:

- le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes;
- la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois.

### Posologie

#### Traitement des crises de migraine

La dose recommandée est de 75 mg de rimégépart, si nécessaire, une fois par jour.

#### Prophylaxie des crises de migraine

La dose recommandée est de 75 mg de rimégépart tous les deux jours.

## Quelle est votre propre expérience de Vydura® dans votre Clinique des céphalées?

Le traitement par Vydura® en prévention permet à 49% des patients d'obtenir une diminution de 50% de la fréquence de leurs crises<sup>17</sup>, soit un patient sur deux.

C'est ce que j'obtiens également dans mon expérience personnelle, avec pour avantage très positif des effets secondaires limités, essentiellement sous forme de nausées.

Compte tenu du fait que bon nombre de patients sont incommodés par les effets secondaires des triptans au point de devoir renoncer à leur traitement, Vydura® apporte donc réellement une plus-value dans la prise en charge de la migraine. ■

## A retenir

Vydura® est un traitement en lyophilisat oral qui peut s'utiliser en traitement aigu et peut devenir un traitement préventif de la migraine, sans que l'on doive redouter de céphalées par abus médicamenteux<sup>17</sup>. Vydura® a un profil de tolérance équivalent à celui du placebo<sup>17</sup>.

*Interview du Pr Simona L. Sava  
réalisée par le Dr Eric Mertens  
pour Semper Luxembourg*

*à la demande des laboratoires Pfizer*

canisme majeur de la douleur migraineuse. En bloquant l'action du CGRP, on inhibe donc la phase finale de la cascade menant à la douleur migraineuse<sup>13,15</sup>.

## Quels sont les avantages de la voie du CGRP, en pratique clinique?

Le grand avantage de la voie de l'inhibition du CGRP tient au fait que, en dehors de la crise de migraine, le CGRP n'a pas une fonction physiologique majeure. De ce fait, les effets secondaires du traitement sont faibles, par rapport aux traitements plus anciens, tant préventifs qu'aigus. Nous entrons ici dans une classe de traitement avec

beaucoup moins d'effets secondaires et une bonne tolérance<sup>16</sup>.

Des patients qui nous disent «*je n'ai jamais eu le moindre effet secondaire*», c'est du jamais vu dans la migraine.

L'autre grand point fort est que Vydura® possède une double indication, tant en traitement aigu qu'en traitement préventif. Vydura® permet donc de traiter la crise en traitement aigu, et dès que le patient augmente la fréquence des prises, il passe «naturellement» à un traitement préventif. C'est également une première dans le traitement de la migraine.

Pour la première fois, nous ne devons plus dire au patient de se limiter dans la prise d'un traitement aigu, car au vu des données dont nous disposons, nous n'avons plus le problème du déclenchement de céphalées par abus médicamenteux<sup>17</sup>. La posologie à respecter est d'un lyophilisat oral par jour en traitement de crise et d'un lyophilisat oral un jour sur deux en traitement préventif.

### Références:

1. Doane M.J. et al., *Neurol Ther* 2020;9:535-549.
2. Strel S. et al., *Rev Neurol (Paris)* 2015;171(10):707-14.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. *Lancet* 2015;386(9995):743-800.
4. Ailani J. et al., *Headache*. 2021;61:1021-1039.
5. Paemeleire K. et al., *Acta Neurol Belg.* 2015;115(1):1-17.
6. GBD 2016 Headache Collaborators, *Lancet Neurol* 2018;17:954-76.
7. Schoenen J. et al., *Acta Neurol Belg.* 2006;106(4):208-14.
8. Linde M. et al., *European Journal of Neurology* 2012;19:703-e43.
9. Andlin-Sobocki P. et al., *European Journal of Neurology*. 2005;12(Suppl.1):1-27.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
11. Linde M., *Acta Neurol Scand.* 2006;114(2):71-83.
12. Mallick-Searle et al., *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2021;33(6):419-428.
13. Durham P.L., *N Engl J Med.* 2004;350(11):1073-1075.
14. Negro A. et al., *Journal of Pain Research* 2018;11:515-526.
15. Messoud A., *N Engl J Med* 2020;383:1866-76.
16. Deen et al., *The J of Headache and Pain* 2017;18:96.
17. Croop R et al., *Lancet* 2021;397 51-60.
18. Rimegépart (Vydura®), Résumé des caractéristiques du produit, Pfizer Europe, 06/2023.

Le traitement par Vydura est remboursé au Luxembourg depuis le 1<sup>er</sup> avril 2023. Le formulaire de demande de prise en charge à compléter par le médecin est disponible sur le site internet de la CNS ainsi que via le QR code ci-dessous.



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** VYDURA 75 mg lyophilisat oral. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque lyophilisat oral contient du sulfate de rimégépan, équivalent à 75 mg de rimégépan. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Lyophilisat oral. Le lyophilisat oral est de couleur blanche à blanc cassé, circulaire, d'un diamètre de 14 mm, et porte le symbole gravé sur une face. **INFORMATIONS CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** VYDURA est indiqué dans le traitement des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes; la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois. **Posologie et mode d'administration: Posologie: Traitement des crises de migraine:** La dose recommandée est de 75 mg de rimégépan, si nécessaire, une fois par jour. **Prophylaxie des crises de migraine:** La dose recommandée est de 75 mg de rimégépan tous les deux jours. La dose maximale quotidienne est de 75 mg de rimégépan. VYDURA peut être pris au cours ou en dehors des repas. **Médicaments concomitants:** La prise d'une autre dose de rimégépan doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp (voir «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»). **Populations particulières: Sujets âgés (65 ans et plus):** L'expérience du rimégépan chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire car l'âge n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du rimégépan. **Insuffisance rénale:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'insuffisance rénale sévère a entraîné une augmentation de l'ASC de la fraction libre du médicament de plus de 2 fois, mais une augmentation de l'ASC totale du médicament inférieure à 50 %. La prudence s'impose en cas d'utilisation fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le rimégépan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ni chez les patients sous dialyse. L'utilisation du rimégépan doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (CICr < 15 mL/min). **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de ChildPugh) ou modérée (classe B de ChildPugh). Les concentrations plasmatiques du rimégépan (ASC du médicament libre) étaient significativement plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de ChildPugh). L'utilisation du rimégépan doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de VYDURA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. Le lyophilisat oral doit être placé sur ou sous la langue. Il se dissoudra dans la bouche et peut être pris sans liquide. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avoir les mains sèches pour ouvrir la plaquette et qu'ils doivent se reporter à la notice pour les instructions complètes. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:** Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités par le rimégépan dans les études cliniques (voir «Effets indésirables»). Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions graves, peuvent survenir plusieurs jours après l'administration. En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement par le rimégépan doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré. VYDURA n'est pas recommandé: chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir «Posologie et mode d'administration»); chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (CICr < 15 mL/min) (voir «Posologie et mode d'administration»); en cas d'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»); en cas d'utilisation d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»). Céphalées par abus médicamenteux (CAM): L'usage excessif de tout type de médicaments contre les céphalées peut aggraver celles-ci. En présence ou en cas de suspicion de cette situation, un avis médical doit être demandé et le traitement doit être arrêté. Le diagnostic de CAM doit être évoqué chez les patients présentant des céphalées quotidiennes ou fréquentes malgré (ou en raison de) l'utilisation régulière de médicaments pour traiter les crises de céphalées. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions:** Le rimégépan est un substrat du CYP3A4 et des transporteurs d'efflux Pgp (glycoprotéine P) et BCRP (*breast cancer resistance protein*). **Inhibiteurs du CYP3A4:** Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques du rimégépan. L'administration concomitante de rimégépan et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple clarithromycine, itraconazole, ritonavir) n'est pas recommandée (voir «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). L'administration concomitante de rimégépan avec l'itraconazole a entraîné une augmentation significative de l'exposition au rimégépan (augmentation de l'ASC de 4 fois et de la Cmax de 1,5 fois). L'administration concomitante de rimégépan et de médicaments qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple diltiazem, érythromycine, fluconazole) peut augmenter l'exposition au rimégépan. L'administration concomitante de rimégépan avec le fluconazole a entraîné des augmentations de l'exposition au rimégépan (augmentation de l'ASC de 1,8 fois), sans effet significatif sur la Cmax. La prise d'une autre dose de rimégépan doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple fluconazole) (voir «Posologie et mode d'administration»). **Inducteurs du CYP3A4:** Les inducteurs du CYP3A4 diminuent les concentrations plasmatiques du rimégépan. L'administration concomitante de VYDURA et d'inducteurs puissants (par exemple phénobarbital, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) ou modérés (par exemple bosentan, éfavirenz, modafinil) du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). L'effet d'induction du CYP3A4 peut durer jusqu'à deux semaines après l'arrêt de l'inducteur puissant ou modéré du CYP3A4. L'administration concomitante de rimégépan avec la rifampicine a entraîné une diminution significative de l'exposition au rimégépan (diminution de l'ASC de 80 % et de la Cmax de 64 %), ce qui peut entraîner une perte d'efficacité. **Inhibiteurs de la Pgp et de la BCRP uniquement:** Les inhibiteurs des transporteurs d'efflux Pgp et BCRP peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du rimégépan. La prise d'une autre dose de VYDURA doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la Pgp (par exemple ciclosporine, vérapamil, quinidine). L'administration concomitante de rimégépan avec la ciclosporine (un inhibiteur puissant de la Pgp et de la BCRP) ou la quinidine (un inhibiteur sélectif de la Pgp) a entraîné une augmentation significative de même ampleur de l'exposition au rimégépan (augmentation de l'ASC et de la Cmax supérieure à 50 % mais inférieure à 2 fois). **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** Les nausées étaient l'effet indésirable le plus fréquent: 1,2 % dans le traitement des crises de migraine et 1,4 % dans la prophylaxie des crises de migraine. Dans la majorité des cas, les effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités. **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le tableau 1. Pour chaque effet indésirable, les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante (CIOMS III): 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). **Traitement des crises de migraine: Affections du système immunitaire:** Peu fréquent: Réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère; **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Nausées. **Prophylaxie: Affections gastrointestinales:** Fréquent: Nausées. **Sécurité à long terme:** La sécurité à long terme du rimégépan a été évaluée dans deux études d'extension en ouvert d'une durée d'un an; 1 662 patients ont reçu le rimégépan pendant au moins 6 mois et 740 patients l'ont reçu pendant 12 mois pour le traitement ou la prophylaxie des crises de migraine. **Description de certains effets indésirables: Réactions d'hypersensibilité:** Des réactions d'hypersensibilité, incluant dyspnée et rash sévère, sont survenues chez moins de 1 % des patients traités dans les études cliniques. Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir plusieurs jours après l'administration et des réactions graves d'hypersensibilité retardée ont été rapportées. **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:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be); email: [adr@afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/22/1645/001; EU/1/22/1645/002; EU/1/22/1645/003. **DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 06/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

# L'implication des patients dans la recherche au Luxembourg

*Au Luxembourg, le Luxembourg Institute of Health (LIH) franchit une nouvelle étape vers une recherche biomédicale plus inclusive et empathique, en plaçant l'implication des patients et du public au cœur de ses projets de recherche et d'initiatives. L'objectif premier de cette démarche est de rapprocher davantage la recherche vers les besoins des patients, en les impliquant activement dans toutes les étapes du processus.*

## Les bénéfices du PPI

Pour atteindre cet objectif, le LIH s'est engagé à rechercher des patients motivés à collaborer avec des chercheurs, désireux de partager leur expérience de vie avec la maladie et leur connaissance unique.

Ces patients-partenaires sont de véritables acteurs de la recherche, apportant un regard éclairé et complémentaire à celui des chercheurs, afin de mieux comprendre les besoins réels des patients.

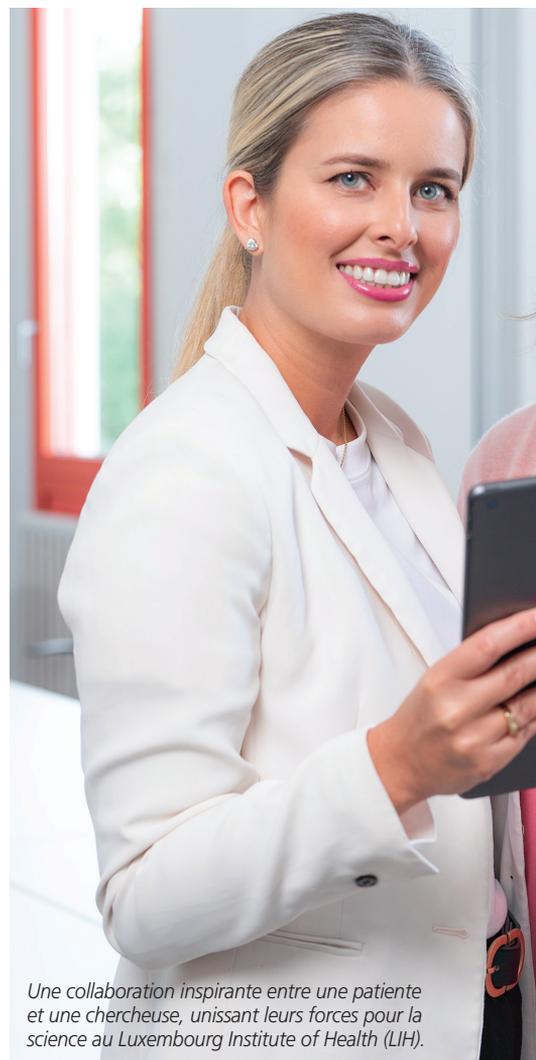
Ainsi, le LIH a créé un premier groupe de patients atteints de cancer, qui constitue un forum d'échange précieux entre patients et chercheurs. Ce groupe est soigneusement formé pour permettre le développement d'activités d'Implication des Patients et du Public (en anglais, *Patient and Public Involvement - PPI*) avec les chercheurs. En encourageant une collaboration étroite et respectueuse entre tous les acteurs, le LIH s'efforce de faire de chaque patient un véritable partenaire dans la recherche biomédicale.

Cette approche collaborative reflète l'engagement du LIH envers une recherche véritablement centrée sur les patients, où les voix des patients, de leurs proches et des soignants sont entendues et valorisées. Grâce à cette démarche, le LIH ouvre la voie à une recherche plus transparente, pertinente et responsable, susceptible de répondre aux besoins réels des personnes touchées par les maladies.

## Des formations dédiées pour comprendre le monde de la recherche et assurer une collaboration efficace

Dans le cadre de son engagement à promouvoir une collaboration fructueuse entre patients et chercheurs, le LIH a mis en place des formations spécifiques destinées aux patients-partenaires.

Ces formations, animées par des experts du LIH, ont été soigneusement conçues pour immerger les participants dans le monde de la recherche médicale et leur permettre de jouer un



*Une collaboration inspirante entre une patiente et une chercheuse, unissant leurs forces pour la science au Luxembourg Institute of Health (LIH).*

rôle actif et informé dans les projets de recherche.

L'une des formations phares proposées aux patients-partenaires est «Implication des patients dans la recherche», animée par le Dr Tatiana Michel, *Strategic Program Manager*, et par Sandrine Lavallé, *Patient & Public Involvement Manager*.

Cette session a permis aux participants de prendre conscience de l'importance cruciale de leur rôle en tant que patients-partenaires et de comprendre comment leur expertise basée sur l'expérience de vie avec la maladie peut enrichir les travaux de recherche en apportant des perspectives uniques.

«Ces patients-partenaires sont de véritables acteurs de la recherche, apportant un regard éclairé et complémentaire à celui des chercheurs, afin de mieux comprendre les besoins réels des patients.»



© Luxembourg Institute of Health (LIH)

tée par Laurent Prévotat, PhD, *Data Protection Officer*.

Cette session a permis aux patients-partenaires de saisir les aspects fondamentaux liés à la confidentialité des données et à l'éthique dans la recherche médicale, garantissant ainsi le respect des normes éthiques les plus élevées.

Un autre volet essentiel des formations proposées aux patients-partenaires par le LIH a été le «Consentement libre et éclairé», animé par Malika Pailhès - Gestionnaire Scientifique et Administrative du Centre National d'Éthique de la Recherche (CNER) et Anne Weydert - EUPATI Fellow et patiente experte.

Les patients-partenaires ont pleinement compris le rôle crucial du consentement éclairé dans la recherche médicale, en garantissant une compréhension complète des objectifs, des procédures et des risques potentiels.

Ils ont également pris conscience de l'importance de leur future implication en tant que partenaires dans la relecture de ces documents, contribuant ainsi à renforcer l'éthique et la qualité de la recherche.

La formation «Mieux comprendre les essais cliniques», animée par Jérôme Graas, *Research Nurse Manager* du *Luxembourg Institute of Health*, a été d'une grande utilité pour les patients-partenaires souhaitant s'impliquer activement dans les essais cliniques en collaborant avec les chercheurs.

Les participants ont découvert comment leurs retours d'expérience peuvent contribuer à améliorer la conception des essais cliniques, en mettant l'accent sur les aspects qui comptent le plus pour les patients, tels que la qualité de vie, la tolérabilité

du traitement ou les mesures de résultats qui leur sont essentielles.

De plus, leur participation active peut aider à identifier les défis potentiels liés à l'adhésion au traitement, à la gestion des effets secondaires ou à d'autres aspects pratiques du protocole.

## **L'humain au cœur de la recherche biomédicale du futur**

En somme, la collaboration entre les patients-partenaires et les chercheurs permet de faire émerger une approche plus holistique et centrée sur le patient, garantissant ainsi que les essais cliniques répondent aux besoins réels des patients et qu'ils sont menés avec éthique et transparence.

En suivant ces formations, les patients acquièrent des connaissances essentielles nécessaires pour devenir des partenaires informés, actifs et précieux dans la recherche biomédicale. Le LIH poursuit ainsi son engagement envers une recherche collaborative, responsable et centrée sur les besoins réels des patients, plaçant l'expérience des patients au cœur de la recherche.

En conclusion, l'implication des patients dans la recherche au LIH représente une évolution majeure qui place l'humain au cœur de la science médicale.

Cette collaboration active entre patients et chercheurs suscite un nouvel espoir pour l'avenir de la recherche biomédicale, où les avancées scientifiques iront de pair avec une réelle compréhension des besoins et des aspirations des patients.

Si vous êtes un patient intéressé à collaborer avec des chercheurs ou si vous connaissez quelqu'un qui pourrait l'être, n'hésitez pas à nous contacter à l'adresse suivante: [getinvolved@lih.lu](mailto:getinvolved@lih.lu). ■

Une autre formation essentielle était «Le Registre National du Cancer (RNC) et la Collection Nationale du Cancer (NCC)», présentée par le Dr Claudine Backes, directrice scientifique du Registre National du Cancer, et animée par Marc Vandelaer, PhD, coordinateur de la NCC. Ces sessions ont offert aux patients-partenaires un aperçu approfondi des registres nationaux du cancer, soulignant leurs rôles clés dans la collecte de données vitales pour la recherche en oncologie.

La protection des données et de la vie privée dans la recherche biomédicale a également été un sujet abordé lors d'une formation dédiée, présen-



## Avec toi pour toujours...

*Une femme de 24 ans se présente aux Urgences pour douleurs vulvaires et absence de miction depuis la veille. Elle a présenté un prurit banal il y a quelques jours, associé à des mictalgies. Il n'y a pas de perte de sang, pas de fièvre, une discrète leucorrhée. Ayant consulté son médecin traitant, elle est traitée par aciclovir depuis 24h mais la situation se dégrade.*

Dr A.M. Bilas

La patiente est nullipare, sous contraception par désogestrel depuis 5 ans. Parmi ses antécédents, on relève un facteur V de Leiden.

A l'examen clinique, la patiente est subfébrile à 37.5°C. L'abdomen est souple, tympanique, le transit est présent; il n'y a pas de douleur à la palpation même profonde. Les points costo-musculaires ne sont pas douloureux.

A l'inspection, la vulve est très œdématiée, rouge. Des vésicules sont présentes sur le pubis, sur les deux petites lèvres, dans la zone péri-clitoridienne et à l'entrée du vagin.

La biologie sanguine montre un hémogramme normal; 9700 leucocytes, formule banale (monocytose à la limite supérieure).

Pas de syndrome inflammatoire aigu (CRP 3,2 mg/dl). Fonction rénale et ionogramme normaux.

Les réactions urinaires montrent 1 + d'acétone, le sédiment 11 hématies et 10 leucocytes/mm<sup>3</sup>, mucus +; la culture rentre stérile. La recherche



rapide d'antigène Herpès sur frottis de lésion vulvaire sera positive pour Herpès virus de type 1.

Les PCR Chlamydia et Gonocoque seront négatives.

Une sonde vésicale est mise en place et la patiente est hospitalisée. Le traitement par aciclovir est continué et des soins locaux sont prodigués.

Le diagnostic retenu est celui d'une rétention urinaire aiguë sur primo-infection génitale à Herpès simplex virus (HSV).

Le lendemain, la patiente décrit, à l'instar des leucorrhées, des pertes de sang de faible abondance. La douleur a nettement diminué. La sonde urinaire sera retirée à 48 heures, avec reprise des mictions et la patiente quittera l'hôpital. ■

# Vydura® 75mg

oral lyophilisate  
rimegepant

SKUs	Public price per pack
Vydura® 1x2 ODT	€ 63,47 <sup>2</sup>
Vydura® 1x8 ODT	€ 224,15 <sup>2</sup>

**REIMBURSED**

## MIGRAINE DIFFERENT PATIENT NEEDS ONE SIMPLE SOLUTION

**Vydura: the first and only medicine available to treat and prevent migraine attacks**

VYDURA is indicated for the:

- Acute treatment of migraine with or without aura in adults<sup>1</sup>
- Preventive treatment of episodic migraine in adults who have at least 4 migraine attacks per month.<sup>1</sup>

Orally disintegrating tablet  
**No Water needed<sup>1</sup>**

▼ 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:** VYDURA 75 mg oral lyophilisate. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION :** Each oral lyophilisate contains rimegepant sulfate, equivalent to 75 mg rimegepant. **PHARMACEUTICAL FORM:** Oral lyophilisate. The oral lyophilisate is white to off-white, circular, diameter 14 mm and debossed with the symbol. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** VYDURA is indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults; preventive treatment of episodic migraine in adults who have at least 4 migraine attacks per month. **Posology and method of administration: Posology: Acute treatment of migraine:** The recommended dose is 75 mg rimegepant, as needed, once daily. **Prophylaxis of migraine:** The recommended dose is 75 mg rimegepant every other day. The maximum dose per day is 75 mg rimegepant. VYDURA can be taken with or without meals. **Concomitant medicinal products:** Another dose of rimegepant should be avoided within 48 hours when it is concomitantly administered with moderate inhibitors of CYP3A4 or with strong inhibitors of P-gp (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"). **Special populations: Elderly (aged 65 and over):** There is limited experience with rimegepant in patients aged 65 years or older. No dose adjustment is required as the pharmacokinetics of rimegepant are not affected by age. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment. Severe renal impairment resulted in a > 2-fold increase in unbound AUC but less than a 50% increase in total AUC. Caution should be exercised during frequent use in patients with severe renal impairment. Rimegepant has not been studied in patients with end-stage renal disease and in patients on dialysis. Use of rimegepant in patients with end-stage renal disease (CLcr < 15 ml/min) should be avoided. **Hepatic impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Plasma concentrations (unbound AUC) of rimegepant were significantly higher in subjects with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment. The use of rimegepant in patients with severe hepatic impairment should be avoided. **Paediatric population:** The safety and efficacy of VYDURA in paediatric patients (< 18 years of age) have not been established. No data are available. **Method of administration:** VYDURA is for oral use. The oral lyophilisate should be placed on the tongue or under the tongue. It will disintegrate in the mouth and can be taken without liquid. Patients should be advised to use dry hands when opening the blister and referred to the package leaflet for complete instructions. **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:** Hypersensitivity reactions, including dyspnoea and rash, have occurred in less than 1% of patients treated with rimegepant in clinical studies (see "Undesirable effects"). Hypersensitivity reactions, including serious hypersensitivity, can occur days after administration. If a hypersensitivity reaction occurs, rimegepant should be discontinued and appropriate therapy should be initiated. VYDURA is not recommended: in patients with severe hepatic impairment (see "Posology and method of administration"); in patients with end-stage renal disease (CLcr < 15 ml/min) (see "Posology and method of administration"); for concomitant use with strong inhibitors of CYP3A4 (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"); for concomitant use with strong or moderate inducers of CYP3A4 (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"). Medication overuse headache (MOH): Overuse of any type of medicinal products for headaches can make them worse. If this situation is experienced or suspected, medical advice should be obtained, and treatment should be discontinued. The diagnosis of MOH should be suspected in patients who have frequent or daily headaches despite (or because of) the regular use of medicinal products for acute headache. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** Rimegepant is a substrate of CYP3A4, P-glycoprotein (Pgp) and breast cancer resistance protein (BCRP) efflux transporters. **CYP3A4 inhibitors:** Inhibitors of CYP3A4 increase plasma concentrations of rimegepant. Concomitant administration of rimegepant with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., clarithromycin, itraconazole, ritonavir) is not recommended (see "Special warnings and precautions for use"). Concomitant administration of rimegepant with itraconazole resulted in a significant increase in rimegepant exposure (AUC by 4-fold and C<sub>max</sub> 1.5-fold). Concomitant administration of rimegepant with medicinal products that moderately inhibit CYP3A4 (e.g., diltiazem, erythromycin,

fluconazole) may increase exposure to rimegepant. Concomitant administration of rimegepant with fluconazole resulted in increased exposures of rimegepant (AUC by 1.8-fold) with no relevant effect on C<sub>max</sub>. Another dose of rimegepant within 48 hours should be avoided when it is concomitantly administered with moderate inhibitors of CYP3A4 (e.g., fluconazole) (see "Posology and method of administration"). **CYP3A4 inducers:** Inducers of CYP3A4 decrease plasma concentrations of rimegepant. Concomitant administration of VYDURA with strong CYP3A4 inducers (e.g., phenobarbital, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*)) or moderate CYP3A4 inducers (e.g., bosentan, efavirenz, modafinil) is not recommended (see "Special warnings and precautions for use"). The effect of CYP3A4 induction may last for up to 2 weeks after discontinuation of the strong or moderate CYP3A4 inducer. Concomitant administration of rimegepant with rifampicin resulted in a significant decrease (AUC reduced by 80% and C<sub>max</sub> by 64%) in rimegepant exposure, which may lead to loss of efficacy. **P-gp and BCRP only inhibitors:** Inhibitors of Pgp and BCRP efflux transporters may increase plasma concentrations of rimegepant. Another dose of VYDURA within 48 hours should be avoided when it is concomitantly administered with strong inhibitors of Pgp (e.g., cyclosporine, verapamil, quinidine). Concomitant administration of rimegepant with cyclosporine (a potent Pgp and BCRP inhibitor) or with quinidine (a selective Pgp inhibitor) resulted in a significant increase of similar magnitude in rimegepant exposure (AUC and C<sub>max</sub> by > 50%, but less than two-fold). **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** The most common adverse reaction was nausea for acute treatment (1.2%) and for migraine prophylaxis (1.4%). Most of the reactions were mild or moderate in severity. Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash, occurred in less than 1% of patients treated. **List of adverse reactions:** Adverse reactions are listed by MedDRA system organ class. The corresponding frequency category for each drug reaction is based on the following convention (CIOMS III): common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100). **Acute treatment: Immune system disorders:** Uncommon: Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash; **Gastrointestinal disorders:** Common: Nausea. **Prophylaxis: Gastrointestinal disorders:** Common: Nausea. **Long-term safety:** Long-term safety of rimegepant was assessed in two one year, open-label extensions; 1662 patients received rimegepant for at least 6 months and 740 received rimegepant for 12 months for acute or prophylactic treatment. **Description of selected adverse reactions: Hypersensitivity reactions:** Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash, occurred in less than 1% of patients treated in clinical studies. Hypersensitivity reactions can occur days after administration, and delayed serious hypersensitivity has occurred. **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.notifierunefettinindexable.be](http://www.notifierunefettinindexable.be); E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/22/1645/001; EU/1/22/1645/002; EU/1/22/1645/003. **DELIVERY:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** June 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

**References** 1. VYDURA (rimegepant) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Pfizer Europe, 06/2023  
2. Public prices Vydura in Luxembourg, 2212-liste-comm.pdf (public.lu), accessed 16/12/2022.

230848 – August 2023



Scan the QR code to access  
the reimbursement form on  
the CNS website<sup>1</sup>

1. CNS – Grand Duchy of Luxembourg, VYDURA Reimbursement form, <https://cns.public.lu/fr/formulaires/medicaments/pt-vydura.html>, accessed on 21/08/2023



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**  
DEPO-ELIGARD 75 mg poudre et solvant pour solution injectable DEPO-ELIGARD 22.5 mg poudre et solvant pour solution injectable DEPO-ELIGARD 45 mg poudre et solvant pour solution injectable

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

**DEPO-ELIGARD 75 mg :** Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 75 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 6,96 mg de leuproréline. DEPO-ELIGARD 22.5 mg : Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 22.5 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 20,87 mg de leuproréline. DEPO-ELIGARD 45 mg : Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 45 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 41,7 mg de leuproréline. **FORME PHARMACÉUTIQUE** DEPO-ELIGARD 75 mg : Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B) : Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A) : Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune/brun pâle. DEPO-ELIGARD 22.5 mg : Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B) : Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A) : Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune pâle. DEPO-ELIGARD 45 mg : Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B) : Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A) : Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune pâle.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à risque élevé et localement avancé en combinaison avec la radiothérapie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DEPO-ELIGARD 75 mg : Posologie Hommes adultes DEPO-ELIGARD 75 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 75 mg est administré tous les mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois. DEPO-ELIGARD 22.5 mg : Posologie Hommes adultes DEPO-ELIGARD 22.5 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 22.5 mg est administré tous les trois mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant trois mois. DEPO-ELIGARD 45 mg : Posologie Hommes adultes DEPO-ELIGARD 45 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 45 mg est administré tous les six mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant six mois. En règle générale, le traitement du cancer de la prostate avancée par DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg impose un traitement à long terme, lequel ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration. DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg peut être utilisé comme traitement néoadjuvant ou adjuvant en combinaison avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à risque élevé et localement avancé. La réponse à DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et en mesurant les taux sériques de PSA (antigène prostatique spécifique). Les études cliniques ont montré que la testostérémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en l'espace de 3 - 4 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicamenteuse. Une fois atteints, ces taux de castration se maintenaient aussi longtemps que le traitement était poursuivi (<1% d'augmentation de la testostérémie). Si la réponse d'un patient se révèle sous-optimale, il faut s'assurer que la testostérémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. Étant donné qu'un manque d'efficacité peut résulter d'une préparation, reconstitution ou administration incorrecte du produit, les taux de testostérone doivent être évalués si des erreurs de manipulation sont suspectées ou avérées. Chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métabolique, qui n'ont pas été castrés par chirurgie et qui sont traités par un agoniste de la GnRH, tel que la leuproréline, et qui sont éligibles pour un traitement par inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes ou par inhibiteurs des récepteurs des androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH peut être poursuivi. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. **Populations spécifiques de patients** Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. **Mode d'administration** DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par des professionnels de la santé habitués à ces procédures. Les instructions de reconstitution et d'administration doivent être strictement respectées. Ne pas administrer le produit si il n'a pas été préparé correctement. Le contenu de deux seringues stériles préremplies doit être mélangé juste avant l'administration de DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg en injection sous-cutanée. Au vu des données recueillies dans les expérimentations animales, l'injection intra-artérielle ou intraveineuse doit être absolument évitée. Comme pour tous les médicaments administrés par voie sous-cutanée, il faut modifier périodiquement le site d'injection. **CONTRE-INDICATIONS** DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg est contre-indiqué chez les femmes et les patients pédiatriques. Hypersensibilité à l'acétate de leuproréline, aux autres agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients. Patients orchidectomisés (comme avec d'autres agonistes de la GnRH). DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostérémie en cas de castration chirurgicale. Comme traitement unique d'un cancer de la prostate chez les patients souffrant d'une compression médullaire ou de métastases spinales. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables observés avec DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de l'acétate de leuproréline, à savoir élévations et diminutions de certaines concentrations hormonales. Les effets

indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées de chaleur, les nausées, malaise et la fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au site d'injection. Des bouffées de chaleur légères ou modérées se produisent chez quelque 58 % des patients. Liste récapitulative des effets indésirables Les événements indésirables suivants ont été rapportés pendant les essais cliniques menés avec DEPO-ELIGARD chez des patients atteints d'un carcinome prostatique avancé. Les événements indésirables sont classés selon les fréquences suivantes: 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), non connu (peut être estimé sur la base des données disponibles). **Infections et infestations** fréquent : nasopharyngite ; peu fréquent : infection urinaire, infection cutanée locale. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** peu fréquent : aggravation d'un diabète. **Affections psychiatriques** peu fréquent : rêves anormaux, dépression, baisse de la libido. **Affections du système nerveux** peu fréquent : vertiges, céphalées, insomnie, trouble du goût, trouble de l'odorat, hyposthésie, sensation de vertiges ; rare : mouvements involontaires anormaux. **Affections cardiaques** fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT. **Affections vasculaires** très fréquent : bouffées de chaleur ; peu fréquent : hypertension, hypotension ; rare : syncope, collapsus. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** peu fréquent : rhinorrhée, dyspnée ; fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : nausées, diarrhée, gastro-entérite/colite ; peu fréquent : constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements ; rare : flatulence, éructation. **Affections de la peau et des tissus**

Depo-Eligard Injection	7,5mg	22,5mg	45mg
Prix public* (TVA incl.)	88,08 €	231,83 €	454,18 €

RECORDATI innove et lance

# Depo-Eligard™ Click & Mix

pre-connected syringe system<sup>1</sup>



coming soon

1. Click
2. Mix
3. Ready

DEPO-ELIGARD™ est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à risque élevé et localement avancé en combinaison avec la radiothérapie.<sup>1</sup>



POUR UNE SUPPRESSION EN PROFONDEUR DE LA TESTOSTÉRONE<sup>2,3</sup>

urinaires. **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.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@fpmbs.be. Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chu-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** Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Via Matteo Cottali, 1-20148 Milano, Italie. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg : BE274032 DEPO-ELIGARD 22.5 mg - BE274023 DEPO-ELIGARD 45 mg - BE314973 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2022. **Références** 1. RCP Depo-Eligard™, dernière version 2. Shore ND et al. BJU Int.2017 Feb;119(2):239-244. 3. Pliczonka CM, et al. Rev Urol.2018;20(2):63-8. \*à partir du 01/06/2023 | Recordati SRL - Avenue du Bourgmeistre Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2023/073/RecBE - Avril - Date d'approbation du matériel 05/2023

indésirables observés avec DEPO-ELIGARD 75 mg / DEPO-ELIGARD 22.5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de l'acétate de leuproréline, à savoir élévations et diminutions de certaines concentrations hormonales. Les effets

# L'herpès génital

*L'herpès génital est une maladie sexuellement transmissible (MST) due à Herpès simplex virus (HSV), le plus souvent de type 2, bien que 10% soient attribuables à HSV-1. Il s'agit d'une maladie chronique se manifestant par poussées. L'infection génitale à HSV-1, dont l'incidence augmente ces dernières années, est moins récurrente.*

HSV-2 et HSV-1 sont des virus à ADN double brin qui se distinguent par leur glycoprotéine superficielle (gD). Ils ont un tropisme pour des sites anatomiques spécifiques et persistent à l'état latent dans le ganglion sensitif régional. Ainsi, HSV-1 touche la zone oro-labiale et règne au-dessus de la ceinture (infection latente du ganglion de Gasser), alors qu'HSV-2 concerne préférentiellement la région allant du haut des cuisses jusqu'à la taille (latence dans les ganglions sacrés). Les contacts oro-génitaux peuvent cependant brouiller les pistes. Ces virus peuvent se réactiver, pour des raisons mal comprises, et cheminer le long de l'axone jusqu'à la muqueuse ou l'épiderme où ils seront excrétés et donneront, ou non, des manifestations cliniques.

## Epidémiologie

L'herpès génital est l'une des MST les plus répandues dans le monde. Il touche essentiellement les adultes entre 20 et 40 ans. L'OMS estime à

491 millions le nombre de personnes âgées de 15 à 49 ans infectées par HSV-2.

En France, la prévalence d'infections (tout site confondu) à HSV-1 serait de 67% et à HSV-2 de 17% chez l'adulte<sup>1</sup>. On estime par ailleurs que 20% des infectés sont asymptomatiques et ignorent qu'ils sont porteurs, 60% sont symptomatiques mais ignorent leur diagnostic et seulement 20% sont symptomatiques et connaissent leur diagnostic.

Bien que certains facteurs de risque aient été définis (Tableau 1), l'USPSTF (US Preventive Services Task Force) n'a trouvé aucune preuve permettant d'identifier de façon fiable les personnes plus susceptibles d'avoir un herpès génital<sup>2</sup>.

## Physiopathologie

L'infection des cellules épithéliales par HSV a habituellement lieu par contact avec une muqueuse qui excrète le virus. Jusqu'à 70% des infections génitales au HSV-2 sont transmises pen-

dant une excrétion virale asymptomatique. Il a ainsi été démontré, chez les personnes antérieurement infectées par HSV-2, que les patients symptomatiques excrètent 20% du temps et les asymptomatiques 10% du temps<sup>3</sup>. Il est à relever que la quantité de virus excrétés n'était pas différente dans les 2 groupes.

Le virus rejoint le ganglion de la racine où il infecte les cellules sensibles innervant le territoire correspondant et reste latent jusqu'à sa réactivation: réplication virale et transfert vers la peau ou les muqueuses où a lieu un déchiquetage accompagné de manifestations cliniques ou non.

Le risque de transmission est le plus élevé au début d'une poussée, en présence de vésicules remplies de liquide riche en virus. Les lésions restent contagieuses tant qu'elles ne sont pas complètement desséchées.

L'infection ne se contracte généralement pas de façon indirecte par les objets mais l'auto-infection est possible (transmission par les doigts, des organes génitaux à la bouche ou aux yeux par exemple)

## Clinique

On distingue la primo-infection (1<sup>er</sup> contact infectant avec HSV-1 ou -2, en l'absence d'anticorps (Ac) sériques contre l'un et l'autre virus), l'infection initiale (1<sup>er</sup> contact infectant, avec HSV-1 ou -2 chez un sujet porteur d'Ac (IgG) de l'autre type viral, même en l'absence d'une infection antérieure manifeste), les périodes de latence et les réactivations survenant sous la forme d'une récurrence clinique (poussée chez un patient infecté préalablement par le même type viral) ou d'une excrétion virale asymptomatique<sup>1</sup>.

Les **manifestations génitales** vont de symptômes légers (simple prurit transitoire) à des lésions vésiculeuses graves et bilatérales, à base érythémateuse, qui se transforment en pustules ulcérées pour former des

Tableau 1. Facteurs de risque possibles d'infection par HSV-2

- |   |
|---|
| • Nombre de partenaires sexuels (> 10 à vie)                          |
| • Infection par le VIH  |
| • Antécédent de lésion génitale chez l'individu ou chez le partenaire |
| • Ne pas être de race blanche   |
| • Sexe féminin  |
| • Vieillesse  |
| • Faible statut socio-économique                                      |

lésions croûteuses. Le plus souvent, il s'agit d'une éruption en bouquets douloureuse, évoluant vers le dessèchement en quelques jours puis vers la cicatrisation en une dizaine de jours. Les signes sont les mêmes chez les hommes et chez les femmes, enceintes ou non, mais le tableau est souvent moins douloureux et moins prolongé chez l'homme.

Les lésions sont précédées d'un **stade prodromique** chez 90,6% des patients, dans 59,1% des épisodes: démangeaisons, brûlures, picotements au niveau des zones infectées, suivi, quelques heures ou jours plus tard, par une rougeur et de l'apparition des vésicules. Au cours du stade prodromique, le virus est déjà présent à la surface cutanéomuqueuse.

**La primo-infection** est généralement plus intense que les poussées suivantes et peut donner plus d'une génération de lésions (traduisant l'absence d'immunité plutôt qu'une nouvelle inoculation). Les symptômes apparaissent 2 à 6 jours après la contagion et peuvent durer jusqu'à 3 semaines. Le patient peut présenter des signes généraux tels que fièvre, céphalées, myalgies, fatigue, difficulté à entamer une miction ou la défécation... Lors de l'infection initiale ou d'une récurrence, les symptômes sont généralement moins sévères que lors de la primo-infection.

Dans > 20% des cas, la primo-infection peut être asymptomatique et passer inaperçue. A contrario, les manifestations bilatérales graves ne sont pas exclusivement associées à la primo-infection.

La réactivation silencieuse est plus fréquente chez les femmes atteintes par HSV-2 que par HSV-1 (55% vs 29%)

## Tableau 2. Diagnostic différentiel de l'herpès génital

• Vaginite
• Allergie ou réaction (papier hygiénique, serviette menstruelle ou autre produit lié aux règles, savon, préservatif, accessoire de rasage ou produit d'épilation)
• Relations sexuelles: lubrification inadéquate, rapports trop fréquents, sécheresse vaginale
• Irritation: port de jeans serré, de cache-sexe, utilisation de certaines selles de vélo
• Infection des voies urinaires
• Hémorroïdes, fissure anale

– il pourrait exister une différence similaire chez les hommes. L'élimination asymptomatique est plus fréquente à proximité des récurrences cliniques (avant et après) et chez les immunodéficients.

La majorité des patients a au moins 1 récurrence symptomatique au cours de la 1ère année suivant la primo-infection. Les lésions pourraient cependant récidiver 4-5x en moyenne durant cette période. Par la suite, la fréquence des récurrences varie beaucoup: certains ont 2 crises au cours de leur vie alors que d'autres en ont plusieurs chaque année. Avec le temps, les récurrences ont tendance à être moins fréquentes et moins sévères.

### Dépistage

L'herpès génital ne fait pas partie du panel de dépistage des MST, les inconvénients l'emportant sur les avantages en population générale, chez les adolescents et adultes asymptomatiques, y compris les femmes enceintes. L'USPSTF, soutenu par diverses sociétés savantes, déconseille un dépistage systématique (GRADE D)<sup>2</sup>. Cette recommandation ne s'applique pas aux personnes qui ont/ont eu des signes ou symptômes évoca-

teurs de la maladie, infectées par le VIH ou qui souffrent d'autres pathologies immunosuppressives. Pour les femmes enceintes avec antécédents cliniques évocateurs sans confirmation en laboratoire, le dépistage HSV peut être utile et des **tests sérologiques** répétés peuvent être indiqués.

### Diagnostic

Le diagnostic clinique est insuffisant, les faux négatifs (lésions atypiques) et faux positifs (erreur de diagnostic) n'étant pas rares. Le diagnostic différentiel est repris au Tableau 2. Un diagnostic de certitude est cependant essentiel pour une prise en charge efficace, la notification aux partenaires et le conseil.

Deux catégories de tests sont à disposition pour confirmer le diagnostic: d'une part les **tests d'identification virale** à partir de lésions excrétoires (vésicule, pustule, ulcères humides), d'autre part les tests sérologiques.

Les premiers comprennent la mise en culture virale (autrefois pilier du diagnostic mais nécessitant une quantité suffisante de virus et plus de 24h) et les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) telles que la PCR qui est la plus sensible et peut être utilisée sur les lésions, le LCR, le sang et les cartes de Guthrie. Les TAAN sont à privilégier chez les patients avec lésions mais ne sont pas toujours disponibles et un test

«L'herpès génital est l'une des MST les plus répandues dans le monde, il touche essentiellement les adultes entre 20 et 40 ans.»

Tableau 3. Recommandations BAPCOC 2021 pour le traitement de l'herpès génital

	Recommandation	Schéma thérapeutique
Primo-infection	Un traitement antiviral doit être instauré le plus rapidement possible pour diminuer la gravité des symptômes et la durée des lésions (GRADE 1B).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valaciclovir oral 1 g/j en 2 prises pendant 5 jours *</li> </ul> OU <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir oral pendant 5 jours*: 1 g/j en 5 prises ou 1,2 g/j en 3 prises</li> </ul> *A porter à 10 j si de nouvelles lésions s'ajoutent ou en cas de symptômes systémiques persistants
Récidive	En fonction de la gravité des symptômes, le patient choisit un traitement symptomatique ou antiviral. Il doit disposer de suffisamment de médicaments pour commencer lui-même le traitement dans les 24h suivant l'apparition des symptômes. Un tel traitement réduit la durée des symptômes, la durée des lésions et le nombre de poussées (GRADE 1A).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valaciclovir oral 1 g/j en 2 prises pendant 3 jours</li> </ul> OU <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir oral 1 g/j en 5 prises pendant 3 jours ou 2,4 g/j en 3 prises pendant 2 jours</li> </ul>
Au moins 6 récives/an	Un traitement prophylactique continu à long terme est possible: il peut réduire le nombre des récives (GRADE 1B). Ce traitement est à réévaluer après 6-12 mois puis annuellement. Lors des réévaluations, il peut être envisagé d'interrompre le traitement et de le prendre à la demande (en cas de récives fréquentes).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valaciclovir oral 500 mg/j en 1 prise (si &lt; 10 récives/an) ou 1 g/j en 1 prise (si &gt; 10 récives/an)</li> </ul> OU <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir oral 800 mg/j en 2 prises</li> </ul>
Femme enceinte (herpès génital actif ou antécédent d'herpès génital)	Consulter un gynécologue et prendre des mesures prophylactiques pour l'accouchement (GRADE 1A).	
Patient immuno-déprimé atteint d'herpès génital	Concertation avec le spécialiste ou l'infectiologue traitant (GRADE 1C).	

négatif n'exclut pas le diagnostic. Il est par ailleurs possible que jusqu'à la moitié des tests de mise en culture durant une récurrence génèrent de faux négatifs (mauvaises techniques de prélèvement, manutention ou transport inadéquat). L'immunofluorescence directe des cellules infectées prélevées à partir d'une lésion fraîche est plus rapide (quelques heures), peu coûteuse et a une sensibilité d'environ 95%.

La sérologie non spécifique de type n'est utile que si elle est négative. Les tests spécifiques de type permettent de préciser le statut immunitaire et poser le diagnostic de primo-infection en cas de séroconversion. Ils ne peuvent confirmer la présence d'herpès génital mais en rendent le diagnostic très probable en présence d'une clinique compatible.

## Complications

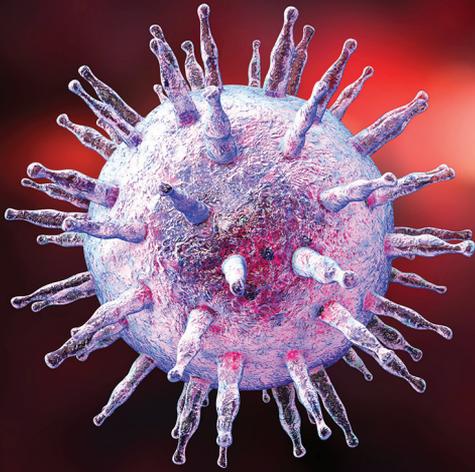
Chez les personnes en bonne santé, l'infection n'a habituellement pas de conséquence physique sérieuse mais il faut savoir qu'elle facilite l'infection par le VIH. Lorsque le système immunitaire est affaibli, les symptômes peuvent être plus graves et durer plus longtemps.

Dans de rares cas, le virus peut causer un herpès oculaire (conjonctivite, **kératite** pouvant aboutir à la cécité) ou une **forme viscérale** avec méningite aseptique, encéphalite, myélite, hépatite. L'atteinte systémique peut se voir chez l'immunodéprimé. Le **syndrome de Kaposi-Juliusberg** est un herpès disséminé sur une dermatose préexistante.

Enfin, l'infection peut être responsable d'un **érythème polymorphe**

post-herpétique récurrent dont les lésions ne contiennent pas de virus. Il ne justifie dès lors pas de traitement antiviral. Toutefois, en cas de rechutes multiples d'érythème polymorphe post-herpétique, le traitement préventif des récurrences herpétiques prévient sa survenue (GRADE A).

Même si les lésions physiques ne sont généralement pas dangereuses, l'herpès génital a des conséquences profondes sur la vie intime et sexuelle. La **stigmatisation** et le stress psychologique peuvent altérer la qualité de vie et mener à la **dépression**. Le patient craint que son état soit rendu public, a peur de transmettre la maladie à son partenaire, et peut avoir des comportements autodestructeurs. L'orientation vers un psychologue ou des groupes d'entraide prend toute son importance.



## Herpès génital et grossesse

Le risque de transmission de HSV au fœtus dépend du moment de la primo-infection, de la fréquence des crises et de la connaissance du diagnostic par la patiente et son obstétricien. Celui-ci déterminera les mesures préventives ou thérapeutiques utiles durant la grossesse et au moment de l'accouchement.

La primo-infection avant la grossesse confère des Ac neutralisants. Si la primo-infection a lieu pendant la grossesse, le passage transplacentaire est rare et le risque est maximal au moment de l'accouchement, par contact avec le virus présent dans les sécrétions vaginales.

Chez la patiente qui n'a jamais manifesté d'herpès génital, le risque n'est pas nul: certaines peuvent avoir fait une primo-infection asymptomatique et émettre du virus. C'est alors le nourrisson qui révélera la maladie de la mère.

L'infection herpétique néonatale est rare mais peut être grave: le diagnostic doit être rapidement posé et l'enfant traité; elle se manifeste par une maladie locale de la peau/des muqueuses, une maladie du système nerveux central (SNC) ou une maladie

disséminée qui peuvent entraîner une morbi-mortalité importantes.

## Prise en charge

Lorsqu'une MST est constatée, les autres MST doivent être dépistées et des conseils dispensés. Il n'y a pas de traitement curatif de l'infection par HSV. Les antiviraux aident les patients symptomatiques en réduisant la sévérité et la durée des symptômes et diminuent la quantité de virus excrété. Chez les patients immunocompétents, la résistance est rare: en cas d'échec, l'observance au traitement doit être évaluée et un test HIV proposé s'il n'a pas été réalisé récemment.

Les **antiviraux** utilisés (aciclovir et sa prodrogue le valaciclovir) sont actifs contre les 2 types de HSV et ont fait leurs preuves d'innocuité. Ils sont généralement plus efficaces lors de la primo-infection que lors d'une récurrence. L'effet du traitement peut être limité (sauf chez les immunodéprimés) même lorsqu'il est instauré tôt.

Les antiviraux **topiques** n'ont pas de place dans le traitement de l'herpès génital, par manque de preuve d'efficacité. De même, l'association avec l'hydrocortisone est déconseillée car elle expose à un risque d'aggravation ou de surinfection. L'association d'héparine et de zinc est parfois utilisée dans

le traitement précoce des infections à HSV mais sans preuve d'efficacité.

Sur le **plan préventif**, le préservatif diminue le risque de contamination sans le supprimer: il protège si les lésions sont situées sur le sexe mais pas de celles qui sont à proximité (cuisses, pubis...).

Aucun **vaccin** prophylactique n'est disponible à ce jour. Malgré de nombreux efforts au cours des vingt dernières années, les résultats des essais cliniques chez l'humain ont été décevants. Mais le pipeline est loin d'être vide: ARNm-1608 (Moderna), BNT163 (BioNTech), Delta gD-2 (X-Vax Technology), HSV529 (Sanofi-Pasteur) EXD-12 (Excell Biotech), GSK4108771A (GSK), RVx201 et VC2 (Rational Vaccines) sont à l'étude.

## Conclusions

L'herpès génital, première cause d'ulcérations génitales dans le monde, est une MST relativement courante, le plus souvent due à HSV-2 mais la prévalence de HSV-1 est en augmentation. Bon nombre de patients ne sont pas diagnostiqués mais sont contagieux. L'herpès génital durant la grossesse, particulièrement à proximité de l'accouchement, prend une dimension plus grave si le fœtus/nouveau-né est contaminé, pouvant mettre son pronostic vital en jeu. ■

## Références:

- Johnston C. Diagnosis and Management of Genital Herpes: Key Questions and Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Clin Infect Dis. 2022 Apr 13;74(Suppl\_2):S134-S143. doi: 10.1093/cid/ciab1056. PMID: 35416970
- 1. Vidal Recos, consulté en ligne le 12/06/2023. [https://campus.vidal.fr/recommandations/1479/herpes\\_cutaneo-muqueux/prise\\_en\\_charge/](https://campus.vidal.fr/recommandations/1479/herpes_cutaneo-muqueux/prise_en_charge/)
- 2. Mangione CM et al. Serologic Screening for Genital Herpes Infection: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. JAMA. 2023 Feb 14;329(6):502-507. doi: 10.1001/jama.2023.0057. PMID: 36786784.
- 3. Garland SM, Steben M. Genital herpes. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Oct;28(7):1098-110. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.015. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25153069.



## AbbVie's once-daily oral selective JAK inhibitor, with experience in multiple indications<sup>1</sup>

**207.729**

**RA, AS, PSA, UC,  
AND AD  
PATIENTS**

**Globally  
ON RINVOQ<sup>® 2</sup>**

**7 INDICATIONS**

**WITH THREE  
DIFFERENT DOSAGES  
(15, 30 AND 45 MG)<sup>1</sup>**

- Rheumatoid arthritis (RA)
- Psoriatic arthritis (PsA)
- Ankylosing spondylitis (AS)
- Atopic dermatitis (AD)
- Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)
- Ulcerative colitis (UC)
- Crohn's disease (CD)

**17 PHASE 3  
TRIALS<sup>1,3,4</sup>**

**6,5 UP TO  
YEARS  
OF SAFETY DATA  
IN RA<sup>5</sup>**

**1.** RINVOQ<sup>®</sup> Summary of Product Characteristics - Latest version. **2.** AbbVie Data on File: ABVRRIT76444 RINVOQ Patient Numbers March 2023. **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.** Cohen et al. Poster presented at European League Against Rheumatism (EULAR) Congress June 2023. POS0826.

▼ 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:** RINVOO 15 mg prolonged-release tablets / RINVOO 30 mg prolonged-release tablets / RINVOO 45 mg prolonged-release tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** RINVOO 15 mg prolonged-release tablets. Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg of upadacitinib / RINVOO 30 mg prolonged-release tablets. Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg of upadacitinib / RINVOO 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. RINVOO 15 mg prolonged-release tablets: Purple 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a15'. RINVOO 30 mg prolonged-release tablets: Red 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a30'. RINVOO 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: RINVOO 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). RINVOO may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. Psoriatic arthritis: RINVOO 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. RINVOO may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. **Axial spondyloarthritis. Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA):** RINVOO 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):** RINVOO is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy. **Atopic dermatitis:** RINVOO 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:** RINVOO 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 16-week 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  $0.5 \times 10^9$  cells/L, an absolute neutrophil count (ANC) that is  $< 1 \times 10^9$  cells/L or who have haemoglobin (Hb) levels that are  $< 8$  g/dL (see sections 4.4 and 4.5 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  $< 1 \times 10^9$  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  $< 0.5 \times 10^9$  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 (Therapeutic indication, Recommended once daily dose):** Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, atopic dermatitis: 15 mg. **Ulcerative colitis:** Induction: 30 mg. Maintenance: 15 mg. **Estimated glomerular filtration rate (eGFR) 15 to  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>:** **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 RINVOO in children 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:** RINVOO 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 ( $\geq 2\%$  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 ( $\geq 2\%$  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 long-term treatment was generally similar to the safety profile during the placebo-controlled period across indications. In the placebo-controlled ulcerative colitis induction and maintenance clinical trials, the most commonly reported adverse reactions ( $\geq 3\%$  of patients) with upadacitinib 45 mg, 30 mg or 15 mg were upper respiratory tract infection (19.9%), blood CPK increased (7.8%), 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 ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ). The frequencies in Table 3 of the SmPC are based on the higher of the rates for adverse reactions reported with RINVOO in clinical trials of rheumatoid 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) • Common: Bronchitis • Herpes simplex • 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 • Blood and lymphatic system disorders: Common: Anaemia, Neutropaenia, Lymphopenia • Immune system disorders: Common: Urticaria - Uncommon: Serious hypersensitivity reactions • Metabolism and nutrition disorders: Common: Hypercholesterolaemia, hyperlipidaemia • Uncommon: Hypertiglyceridaemia. • Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Common: Cough, • Gastrointestinal disorders: Common: Abdominal pain • Nausea, • Skin and subcutaneous tissue disorders: Very Common: Acne • Common: Rash • General disorders and administration site conditions: Common: Fatigue, Pyrexia, • Investigations: Common: Blood CPK increased, ALT increased, AST increased, Weight increased. • Nervous system disorders: Common: Headache. • Presented as grouped term: - In atopic dermatitis trials, the frequency of bronchitis, hypercholesterolaemia, hyperlipidaemia, ALT increased, and AST increased was uncommon. - In rheumatologic disease trials, the frequency was common for acne and uncommon for urticaria. - In ulcerative colitis trials, the frequency was common for acne, abdominal pain was less frequent for upadacitinib than for placebo. - Serious hypersensitivity reactions including anaphylactic reaction and angioedema. • Most events reported as basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the 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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  ULN in at least one measurement were observed in 0.8% and 0.4% of patients treated with upadacitinib 15 mg, compared to 1.9% and 0.9%, respectively, of patients treated with MTX. The pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained stable over time including in long-term extension studies. **Lipid elevations:** Upadacitinib 15 mg treatment was associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and HDL cholesterol. There was no change in the LDL/HDL ratio. Elevations were observed at 2 to 4 weeks of treatment and remained stable with long-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  $\geq 5.17$  mmol/L (200 mg/dL): 62% vs. 31%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. • LDL cholesterol  $\geq 3.36$  mmol/L (130 mg/dL): 42% vs. 19%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. • HDL cholesterol  $\geq 1.03$  mmol/L (40 mg/dL): 89% vs. 61%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. • Triglycerides  $\geq 2.26$  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  $> 5 \times$  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  $> 5 \times$  ULN were transient and did not require treatment discontinuation. Mean CPK values increased by 4 weeks with a mean increase of 60 IU/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  $1 \times 10^9$  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  $< 1 \times 10^9$  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 patient-years and 1.3 events per 100 patient-years, respectively) and hepatic transaminase elevations (ALT elevations Grade 3 and higher rates 1.4% and 0.4%, respectively) was observed in patients treated with upadacitinib in combination with MTX therapy compared to patients treated with monotherapy. **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 2.8 events per 100 patient-years, respectively. **Opportunistic infections (excluding tuberculosis):** In the placebo-controlled period of the clinical studies, all opportunistic infections (excluding TB and herpes zoster) reported were eczema herpeticum. The frequency of eczema herpeticum over 16 weeks in the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 0.7% and 0.8% compared to 0.4% in the placebo group, respectively. The long-term rate of eczema herpeticum for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 1.6 and 1.8 events per 100 patient-years, respectively. One case of esophageal candidiasis was reported with upadacitinib 30 mg. The long-term rate of herpes zoster for the upadacitinib 15 mg and 30 mg groups was 3.5 and 5.2 events per 100 patient-years, respectively. Most of the herpes zoster events involved a single dermatome and were non-serious. **Laboratory abnormalities:** Dose-dependent changes in ALT increased and/or AST increased ( $\geq 3 \times$  ULN), lipid parameters, CPK values ( $> 5 \times$  ULN), and neutropaenia (ANC  $< 1 \times 10^9$  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 in 8 weeks. **Infections:** In the placebo-controlled 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 placebo-controlled 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 placebo-controlled 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 placebo-controlled 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 COVID-19 pneumonia. **Opportunistic infections (excluding tuberculosis):** In the placebo-controlled 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 placebo-controlled 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 long-term 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 placebo-controlled 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 placebo-controlled 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 long-term 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 ( $\geq 3 \times$  ULN), CPK values ( $> 5 \times$  ULN), and neutropaenia (ANC  $< 1 \times 10^9$  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 placebo-controlled induction studies for up to 8 weeks, decreases in lymphocyte counts below  $0.5 \times 10^9$  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  $0.5 \times 10^9$  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  $< 0.5 \times 10^9$  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  $\geq 5.17$  mmol/L (200 mg/dL): 49% vs. 11%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. • LDL cholesterol  $\geq 3.36$  mmol/L (130 mg/dL): 27% vs. 9%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. • HDL cholesterol  $\geq 1.03$  mmol/L (40 mg/dL): 79% vs. 36%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. • Triglycerides  $\geq 2.26$  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 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):** EU/1/19/1404/001 - EU/1/19/1404/005 - EU/1/19/1404/006 - EU/1/19/1404/009 - EU/1/19/1404/010.

Packaging	Public price (VAT incl.)
Rinvoq® 15 mg x 28 tablets	€ 944,61
Rinvoq® 15 mg x 98 tablets	€ 2.626,65
Rinvoq® 30 mg x 28 tablets	€ 1.536,05
Rinvoq® 30 mg x 98 tablets	€ 4.282,63
Rinvoq® 45 mg x 28 tablets	€ 1.849,80



**IAS 2023**  
23 – 26 July

CONFERENCE ON HIV SCIENCE

## 12<sup>e</sup> «International AIDS Society Conference»: que des bonnes nouvelles...

*Cette conférence bisannuelle de l'IAS aura largement tenu ses promesses avec un cortège de bonnes nouvelles. En matière de prévention, la prophylaxie pré-exposition monte en puissance, mieux acceptée, plus accessible et diversifiée avec l'arrivée d'une formulation injectable qui s'ajoute à la prise orale. Mais c'est surtout sur le chemin de la guérison que les bonnes nouvelles se multiplient.*

*Dr E. Grotent*

Le patient de Genève est le 6<sup>e</sup> à rejoindre le club très fermé des guéris du sida via une greffe de moelle comme les 5 premiers mais à cette nuance de taille que la mutation CCR5Δ32 n'est pas présente.

Ce qui de facto suggère l'existence d'autres facteurs de guérison.

En parallèle, les anticorps neutralisants à large spectre pourraient devenir LA solution thérapeutique par leur capacité à bloquer le virus circulant, à s'interposer entre cellules infectées et cellules non infectées et à réduire la taille des réservoirs du virus.

### Last but not least

*Last but not least*, l'OMS a pris position quant au risque de transmission virale dans des couples séro-discordants: une personne vivant avec le VIH avec une charge virale indétectable sous traitement anti-rétroviral, a un risque nul de transmettre le virus au partenaire et non plus un risque quasi nul.

«Une personne vivant avec le VIH avec une charge virale indétectable sous traitement anti-rétroviral, a un risque nul de transmettre le virus au partenaire et non plus un risque quasi nul.»

Une annonce longuement applaudie qui va changer le quotidien de bon nombre de personnes vivant avec le VIH.

# Traitement du VIH/sida: les anticorps neutralisants sont-ils l'arme fatale?

Une des avancées majeures de ces dernières années dans la lutte contre le VIH est l'identification et la caractérisation d'anticorps humains neutralisants à large spectre ou «broadly Neutralizing Antibodies» (bNAbs). Leur capacité à bloquer l'entrée du virus dans la cellule est connue mais LA découverte est qu'ils seraient aussi capables d'inhiber la transmission du virus de cellule à cellule. Les bNAbs qui ont cette propriété sont présents chez 10% à 20% des patients infectés qui contrôlent leur infection sans traitement antirétroviral.

Les anticorps neutralisants se fixent sur des protéines de l'enveloppe virale comme la gp120 responsable de la liaison au récepteur CD4 et la glycoprotéine transmembranaire GP41 qui assure la fusion des membranes. L'évolution technologique de ces dernières années a permis de synthétiser plusieurs dizaines de bNAbs de nouvelle génération, inhibant in vitro à de très faibles concentrations près de 90% des isolats viraux connus. Ils sont déjà testés dans des essais cliniques, par exemple en association avec un inhibiteur de la capsid du virus, le léna-capavir, avec pour résultat un contrôle virologique (charge virale < 50 copies/mL) chez 90% des patients traités.

## Le face à face virus - lymphocytes B

Face à la réponse immune, le virus a acquis la capacité de masquer les régions les plus conservées de son enveloppe qui représentent les cibles privilégiées des bNAbs. C'est cette variabilité du virus qui constitue un des obstacles majeurs à la conception d'un vaccin.

Sa forte capacité de mutation fait évoluer les antigènes viraux reconnus, induisant une forme d'échappement à la réponse immunitaire.

Mais en parallèle, la riposte s'est organisée avec des cellules B productrices d'anticorps qui sont aussi sujettes à des phénomènes de mutations somatiques à l'origine de variants d'anticorps à activité de plus en plus optimisée.

La compréhension de ce mécanisme a donné naissance à la notion d'anticorps neutralisants à large spectre,

signifiant en cela des anticorps plus actifs capables d'accéder à des zones très conservées du virus.

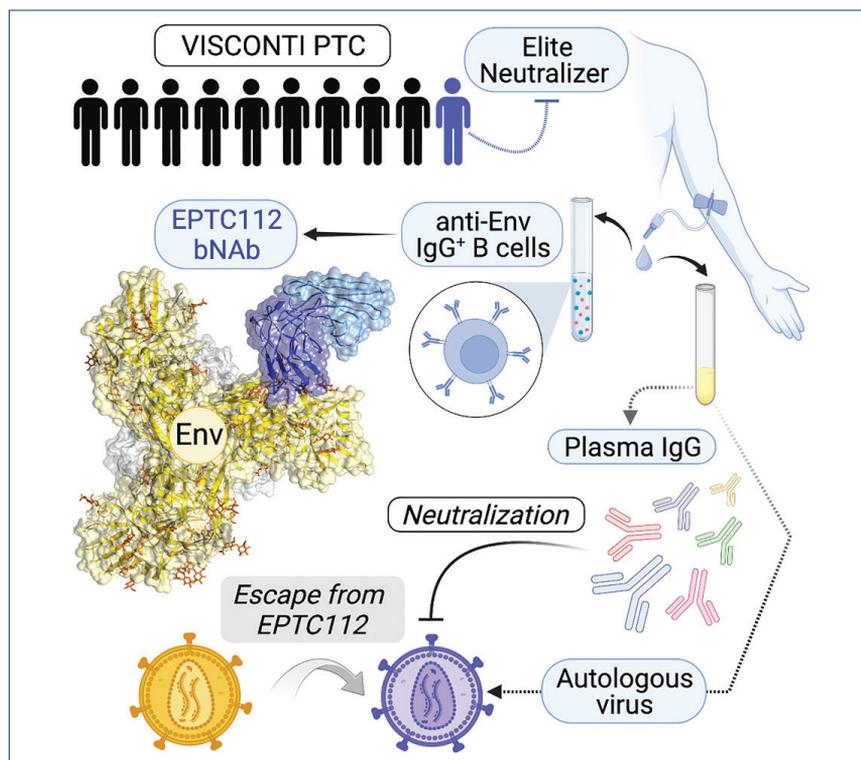
## En clinique

En clinique, les données sont prometteuses: l'injection du bNAb 3bN117 qui se fixe sur le site de liaison des CD4 diminue la charge virale d'unfacteur 10 à 100 chez des patients infectés. Ces bNAbs associés à des molécules activant la transcription du VIH ont également la capacité de diminuer la taille du réservoir, ce qui constitue la quête du Graal dans la lutte contre le VIH/sida.

## Une découverte majeure: des super bNAbs

Le blocage des particules virales libres par les bNAbs est une propriété intéressante mais elle ne suffit pas à limiter la transmission.

Le VIH se propage 100 à 1.000 fois plus efficacement par un contact direct entre un lymphocyte infecté et un lymphocyte non infecté.





## Questions ouvertes

Il reste encore des questions ouvertes telles que la vitesse d'élimination des cellules infectées ou les taux et durées d'expositions nécessaires à l'interaction bNAbs et cellules infectées.

Elles pourraient trouver leurs réponses dans un prochain essai clinique de phase II destiné à évaluer chez 69 patients en phase de primo-infection du VIH, le bénéfice d'un ART avec 2 bNAbs ciblant 2 domaines différents d'une protéine d'enveloppe du virus. Une période de 1 an de surveillance est prévue, à l'issue de laquelle le ART pourra être arrêté.

## De six patients à trois millions

En quelques années, nous sommes passés de 6 patients guéris du sida par l'option greffe de moelle (0,00002% pour environ 37 millions de patients) à 3 millions par l'option des bNAbs des patients contrôleurs.

Et demain? L'idéal serait de produire un vaccin capable de déclencher chez tous les patients la production de super-bNAbs. Des essais sont en cours en espérant que le virus ne trouve pas une nième parade... ■

### Références:

1. Sáez-Cirión A. IAS 2023; Immune-based interventions towards an HIV cure
2. Molinos-Albert LM, et al. Cell Host Microbe 2023;31(8):1275-1287.e8. doi: 10.1016/j.chom.2023.06.006.

Une nouvelle voie de recherche s'est ouverte dans l'espoir d'identifier des bNAbs capables de bloquer cette transmission inter-cellulaire du virus.

Une équipe de l'Institut Pasteur a étudié les réponses immunitaires de patients VIH+ inclus dans la cohorte VISCONTI, surnommés les patients contrôleurs parce qu'ils contrôlent leur infection sans traitement antirétroviral. Pour la première fois<sup>1,2</sup> a été identifiée une famille de bNAbs «hors normes» dont l'anticorps EPTC112 ciblant une protéine d'enveloppe du virus et capable de neutraliser un tiers des 200 variants viraux du VIH-1 testés *in vitro*.

Les images montrent que par la forme en Y, cet anticorps s'interpose entre les particules virales et la cellule infectée, formant des agrégats en chaîne.

Les virus sont ainsi piégés à la surface des cellules infectées et ne peuvent

plus infecter de nouvelles cellules. Mais ces bNAbs ont encore deux autres atouts: ils collaborent entre eux pour neutraliser le virus en cas d'échappement à l'activité de neutralisation par un anticorps donné et ils facilitent la destruction des cellules infectées en alertant les cellules *Natural Killer*.

## Vaccin et bNAbs?

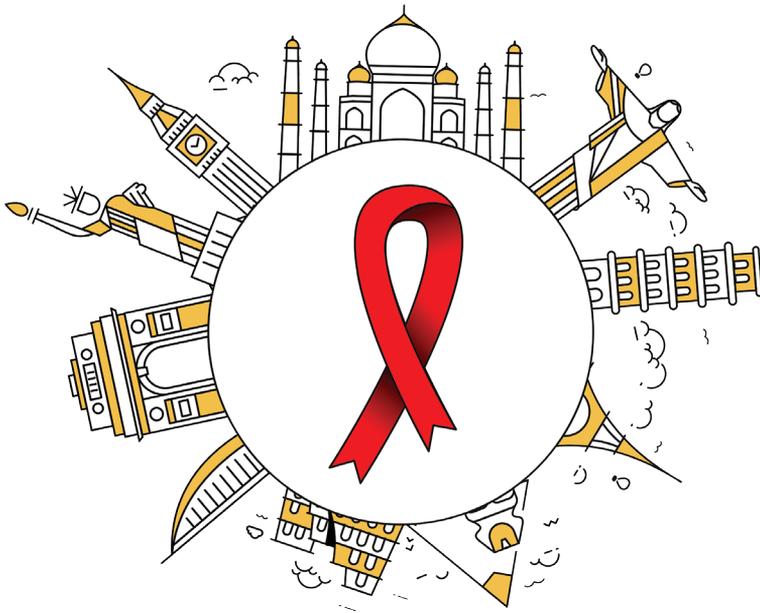
Les bNAbs pourraient devenir une arme fatale pour la prévention ou la transmission du VIH par leur capacité à bloquer le virus circulant et la transmission inter-cellulaire.

A cela s'ajoute cette information présentée à la CROI 2022 qu'un bNAb associé à la romidepsine (un inhibiteur des histones désacétylases) réduit la taille du réservoir viral, une poche de résistance qu'il faut détruire dans une perspective de guérison.

**VERTEX**  
**SCIENTIFIC  
INNOVATION**  
to create  
**transformative medicines.**  
to treat people with  
**serious diseases.**



vrtx.com



## Est-ce bientôt la fin du VIH/sida dans une ville?

*L'Australie se rapproche des cibles 95/95/95 fixées par ONUSIDA. Les dernières données de surveillance nationales montre une chute des nouveaux diagnostics, notamment parmi les hommes homosexuels et bisexuels. Mais ce n'est pas tout, un quartier du centre de Sydney a réduit de 88% le nombre de nouvelles infections par le VIH, faisant potentiellement de ce quartier le premier au monde à réduire autant la dissémination du virus. Un résumé des données présentées par le Pr Andrew Grulich (Kirby Institute, University of New South Wales).*

Ce sont de bonnes nouvelles qui viennent d'être annoncées par les épidémiologistes australiens<sup>1</sup>. La conjugaison d'une politique de dépistage efficace, d'un accès facile aux anti-rétroviraux et de l'utilisation généralisée de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) devrait permettre d'atteindre les cibles ONUSIDA.

En 2021, 91% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut virologique, 92% diagnostiquées avec le VIH sont sous ART et 98% sont en suppression virale. Les dernières données de surveillance nationales (2022) montrent une chute de 57% des nouveaux diagnostics de VIH chez les HSH et 30% chez les bisexuels.

La prévalence du HIV en Australie est de 0,1% contre 0,4% aux Etats-Unis, 0,2% au Canada et 0,3% en France.

Pour le Pr Grulich, «ces bons résultats sont liés à l'utilisation de la PrEP. Nous sommes passés de moins de 10.000 adeptes au 2<sup>e</sup> trimestre 2018 à 62.632 au 4<sup>e</sup> trimestre 2022. Une enquête a montré que 97% des personnes vivant avec le VIH connaissent la PrEP». Mais pour le Pr Grulich, «les chiffres sont moins bons en dehors des grandes villes. Les nouveaux cas n'ont diminué que de 31% depuis 2010, signe qu'il reste encore du travail à faire dans la prévention au sein des communautés HSH en particulier et auprès des femmes hétérosexuelles qui connaissent encore mal la PrEP et encore moins les nouveaux modes d'administration injectables».

### Bientôt la 1<sup>ère</sup> zone sans virus

La conjugaison de tous les outils de prévention a permis de réduire de

88% le nombre de nouvelles infections par le VIH entre 2010 et 2022, faisant potentiellement d'un quartier de Sydney, le premier au monde à atteindre l'objectif ONUSIDA d'éliminer 90% des cas de VIH/sida à l'horizon 2030. Le résultat est d'autant plus remarquable que la ville de Sydney était autrefois l'épicentre de l'épidémie en Australie. En 2022, 11 nouveaux cas seulement ont été relevés dans ce quartier de Sydney où les HSH représentent un cinquième de la population masculine. Pour le Pr Andrew Grulich, «c'est le résultat de décennies d'efforts soutenus notamment par les autorités. En finir avec le sida en 2030 signifie une réduction de 90% de l'incidence. Aujourd'hui nous en sommes à 12 ans (60%) sur les 20 dédiés à un objectif que nous avons quasiment atteint avec 8 ans d'avance». Sydney n'est pas la seule grande ville à s'approcher de l'objectif, New-York, San Francisco ou encore Londres mais je ne crois pas qu'aucun endroit n'ait atteint une baisse similaire de près de 90%», a souligné le Pr Grulich.

### Ne pas chanter trop vite victoire

Pour le Pr Grulich, «ce sont de bons résultats mais ils ne signifient pas pour autant que l'épidémie est terminée. Nous avons une baisse significative de 49% des nouveaux cas depuis 2014 mais la courbe s'abaisse très lentement, signe qu'il faut rester vigilant. Les messages de prévention doivent être portés dans toutes les communautés et localisations, urbaines et rurales, sans exception». Le mot «fin» ne pourra s'écrire que grâce à un traitement ou un vaccin voire par un coup de pouce de Dame nature dont ont déjà bénéficié les 6 patients guéris de toute évidence par une greffe de cellules souches hématopoïétique en traitement d'une hémopathie maligne. ■

Référence:

1. Grulich SK. IAS 2023; <https://programme.ias2023.org/Abstract/Abstract/?abstractid=3538>



# HAPPY BIRTHDAY FASENRA

5 YEARS OF ASTHMA EXCELLENCE,  
5 YEARS OF CHANGING PATIENTS' LIVES TOGETHER\* !



\*FASENRA<sup>®</sup> has obtained EMA approval in 2018. FASENRA<sup>®</sup> is indicated as an add-on maintenance treatment in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dose inhaled corticosteroid plus long-acting beta-agonists.

©2023 AstraZeneca. All rights reserved.  
NS ID XL-3575-Revision date 07/2023-LB| Local code 1128

## INFORMATIONS ESSENTIELLES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Seringue préremplie Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab\* dans 1 mL. Stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab\* dans 1 mL. \*Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable (injection) en seringue préremplie Solution injectable (injection) en stylo prérempli (Fasenra Pen) Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. 4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). 4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra. Posologie La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. Sujets âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance rénale et hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement limitées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et les données chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont décrites dans les rubriques 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. La sécurité et l'efficacité de Fasenra n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Ce médicament est administré par injection sous-cutanée. L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». 4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4 Effets indésirables Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des cas de réaction anaphylactique de sévérité variables ont été rapportés. Tableau des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le benralizumab au cours des études cliniques et par l'expérience acquise depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tableau 1. Tableau des effets indésirables \*La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ». \*\*Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. \*\*\* Voir « Description d'un effet indésirable particulier ». Description d'un effet indésirable particulier Réactions au site d'injection Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements étaient transitoires. Tolérance à long terme Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4) des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasenra.

Grand-Duché de Luxembourg		
Spécialité	Prix Public TVA incl.	Remboursement
Fasenra <sup>®</sup> 30 mg	2.350,42 €	100%

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité** Réaction anaphylactique	Fréquent Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Réaction au site d'injection***	Fréquent

Population pédiatrique Les données sont limitées chez les patients pédiatriques. Il y a eu 108 adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études de phase 3 (Etude 1 : n = 53, Etude 2 : n = 55). Parmi ceux-ci, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines, et 22 ont reçu le benralizumab toutes les 4 semaines. Les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) des Etudes 1 et 2 ont poursuivi le traitement par benralizumab dans l'Etude 4 pendant une durée maximale de 108 semaines. La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients pédiatriques (n = 28) présentant un asthme sévère non contrôlé, le profil de tolérance pour les patients âgés de 6 à 11 ans était similaire à celui de la population adulte et adolescente (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 07/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. §: Liste positive-cns.public.lu

# VIH/sida: le 6<sup>e</sup> patient guéri crée la surprise

Ce 6<sup>e</sup> patient qui vient d'entrer dans le club très fermé des guéris du sida avait comme les précédents, une hémopathie maligne traitée par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Mais la particularité de celle-ci est que le donneur n'est pas porteur de la mutation CCR5Δ32 qui confère à celui qui la porte une résistance quasi-totale à l'infection ce qui s'est passé pour les 5 premiers. Ce nouveau cas crée la surprise parce que la mutation n'est pas présente et relance par la même occasion la recherche pour identifier une autre particularité de ce donneur capable de mener à la guérison. Un résumé de l'exposé<sup>1</sup> du Dr Asier Sáez-Ciri6n (Institut Pasteur, Paris).

L'infection par le VIH est toujours réputée comme incurable en raison de l'existence de réservoirs de cellules CD4 quiescentes infectées. Jusqu'au mois de juin 2023, les patients de Berlin, Londres, Düsseldorf, New-York et City of Hope, ont contredit cette affirmation après avoir été considérés comme guéris dans le suivi d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques provenant de donneurs HLA compatibles, homozygotes pour une mutation (CCR5Δ32/ Δ32) dans le gène codant pour CCR5, un des corécepteurs du VIH. Cette mutation présente chez environ 1% de la population mondiale, confère à celui qui la porte une résistance quasi-totale à l'infection.

Aujourd'hui un 6<sup>e</sup> cas a été rapporté lors de la Conférence IAS 2023. Ce patient a bénéficié comme les précédents d'une allogreffe de moelle osseuse en traitement d'un cancer mais avec une particularité qui rend sa guérison surprenante.

## Un cas de sarcome

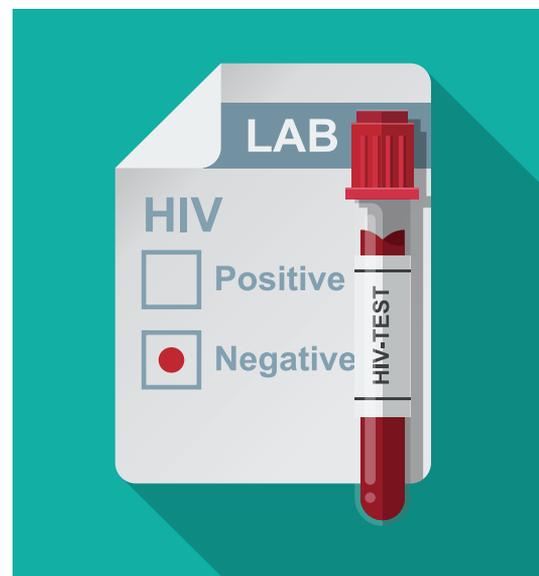
Cet homme dans la cinquantaine, diagnostiqué VIH+ en 1990, est sous ART et virologiquement contrôlé. En 2006, il est diagnostiqué avec un sarcome biphénotypique (tumeur myéloïde extra-médullaire), qui sera traité par

une irradiation corporelle totale (4 x 2 GRAYS) et une chimiothérapie, suivie d'une allogreffe de cellules souches à partir d'un donneur HLA non compatible, CCR5WT/WT (non porteur de la mutation CCR5Δ32/ Δ32).

Avant greffe, un test de détection ultrasensible de la charge virale HIV-RNA montrait une valeur de 4 copies/mL et une charge virale HIV-DNA de respectivement 457 et 1.096 copies/million de cellules CD4 dans le sang et la moelle osseuse. A M54 après greffe, la charge virale plasmatique est indétectable et l'ADN proviral a diminué jusqu'à < 20 copies/million de cellules.

Aucune amplification virale n'est détectée (méthodes ELISA et SIMOA) dans des cultures de cellules T CD4 + à M45, 47, 51, 52, 53, 54 post-greffe. Le taux d'anticorps anti-HIV reste faible et en diminution progressive après l'interruption du ART. Les recherches répétées d'antirétroviraux dans le plasma sont négatives si ce n'est des traces de ténofovir et d'emtricitabine coïncidant avec 2 épisodes de prises d'une prophylaxie pré-exposition à la demande.

Le patient présentera peu de temps après la greffe, une GvHD (*Graft vs Host Disease*) aiguë traitée par une association de corticostéroïdes et un



inhibiteur de la calcineurine. Elle deviendra chronique et sera traitée par ruxolitinib, un inhibiteur des Janus kinases 1 et 2, finalement arrêté après disparition de la GVHD.

## Un 6<sup>e</sup> guéri porteur d'espoir

Aujourd'hui, ce patient est considéré comme probablement guéri. C'est une surprise dans le sens où il nous révèle qu'il existe un ou d'autres éléments que la mutation CCR5Δ32/ Δ32 qui peuvent mener à une guérison. Il faut réinsister sur le fait que cette approche «curative» n'est pas transposable à grande échelle par sa difficulté de réalisation et les risques qu'elle comporte pour le patient.

Pour le Dr Asier Sáez-Ciri6n, se pose aussi la question de savoir si la GvHD chronique n'a pas contribué à vider le réservoir viral. Une étude récente<sup>2</sup> présentée à cet IAS 2023 a montré que le ruxolitinib pourrait jouer un rôle dans la suppression de l'infection. ■

### Références:

1. Saez-Ciri6n A. IAS 2023;#5819. <https://programme.ias2023.org/Abstract/Abstract/?abstractid=5819>
2. Reece et al. IAS 2023 #TUPEB15. <https://conference.ias2023.org/media-931-ruxolitinib-mediated-hiv-1-reservoir-decay-in-a5336-phase-2a-trial?&fartype=cat&farval=89>

# VIH/sida et événements cardiovasculaires majeurs: faut-il donner une statine malgré un risque faible?

Voici des décennies que la recherche court derrière un vaccin contre le VIH. Des dizaines d'essais vaccinaux ont été mis sur pied avec des résultats toujours en demi-teinte, voire négatifs. Dans les années 2000, le Dr Fauci estimait à 2-3 ans le délai de production d'un vaccin. Où en sommes-nous 25 ans plus tard?

Un des temps forts de cette conférence aura été la présentation des résultats de l'étude de phase III internationale REPRIEVE (*Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV*) financée par le NIH. Le rationnel est que les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires que la population générale.

Les raisons seraient l'inflammation résiduelle due au virus, une activation immunitaire persistante ou un effet des antirétroviraux. Le score de risque cardiovasculaire (CV) développé pour la population générale tend à sous-estimer le risque réel chez les PVVIH. Dans ce contexte, les statines pour leur effet sur les LDL-cholestérol et l'inflammation sont-elles indiquées chez les PVVIH?

## Un faible risque cardiovasculaire

L'étude REPRIEVE<sup>1</sup> a enrôlé 7.769 PVVIH (40-75 ans) issus de 12 pays

dans le monde, sans antécédents de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques ni prises de statine. Le score médian de risque CV est de 4,5% à 10 ans, ce qui ne justifie pas un traitement par une statine.

A l'inclusion, le taux médian de LDL-cholestérol est de 107 mg/dL. Les patients sont sous ART (50% ≥ 10 ans). La majorité (88%) a une charge virale indétectable et un taux de CD4 > 100 cellules/mm<sup>3</sup> (taux médian à l'inclusion: 621 cellules/mm<sup>3</sup>). Ils ont été répartis pour recevoir la pitavastatine 1x/j à la dose de 4 mg ou un placebo. Les critères primaires sont les MACE (infarctus aigu du myocarde, AVC, AIT, angor instable, artériopathie périphérique, procédure de revascularisation, décès de cause CV ou décès de toutes causes).

La pitavastatine a été choisie parce qu'elle n'est pas métabolisée par le CYP3A4 et est considérée comme sûre d'emploi lorsqu'elle est associée à des antirétroviraux.

## Une réduction de 35% des MACE

Les résultats montrent une incidence de MACE de 4,81/1.000 personnes-années (PA) sous pitavastatine versus 7,32/1.000 PA sous placebo (HR = 0,65, p = 0,002) avec un suivi médian de 5,1 ans. L'effet est indépendant du sexe et du taux de LDL-cholestérol à l'inclusion.

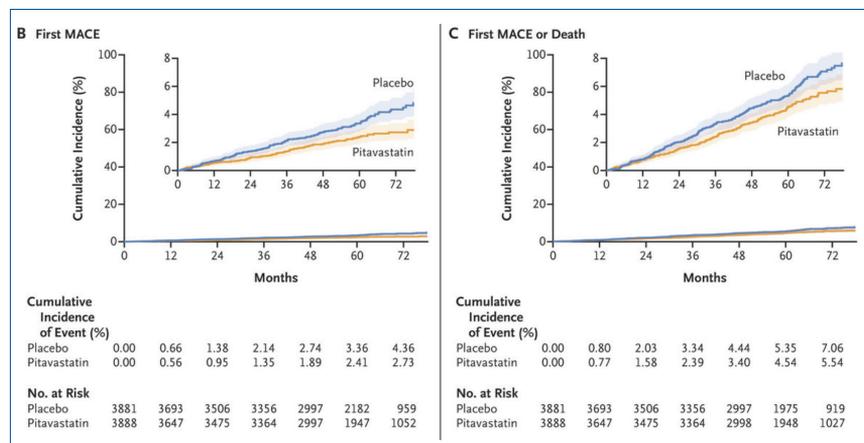
Les taux de LDL-cholestérol ont diminué de 30% sous pitavastatine alors qu'ils sont inchangés sous placebo. Le NNT (*Number Needed to Treat*) est de 106 pour l'ensemble de la population, passant à 35 en cas de score de risque > 10. Les arrêts de traitement sont observés chez 2,1% des patients sous statine vs 1,2% sous placebo. Le bémol est un taux de diabète plus élevé sous statine (5,3%) que sous placebo (4%). Des douleurs musculaires s'observent chez 2,3% des patients sous statine vs 1,4% sous placebo. L'adhérence est > 80%.

## Vers un changement de pratique

Pour le Pr Grinspoon, «ces résultats sont impressionnants parce qu'ils ont été obtenus dans une population jeune et à faible risque cardiovasculaire. Par ailleurs, on sait aussi que les scores de risque qui ont été développés pour la population générale peuvent sous-estimer le risque chez les PVVIH. Dès lors, il est indiqué de traiter les PVVIH avec une statine même si leur niveau de risque cardiovasculaire ne requiert pas d'hypolipémiant. Le tout est maintenant de convaincre les cliniciens de modifier leur pratique et adapter les recommandations en conséquence». ■

### Références:

1. Grinspoon SK. IAS 2023. <https://programme.ias2023.org/Programme/Session/4435> (symposium). <https://conference.ias2023.org/media-1185-the-reprieve-trial-developing-a-cardiovascular-disease-prevention-strategy-for-people-livi> (webcast)
2. Grinspoon SK, et al. NEJM 2023. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2304146>



# Transmission du VIH et virémie basse: risque zéro ou risque quasi zéro?

*C'est la question que tout le monde s'est posée lorsque le concept U = U (Undetectable = Untransmittable) a été validé suite à la publication d'études sur le risque de transmissions sexuelles au sein de couples sérodiscordants. Aujourd'hui l'OMS prend position en affirmant qu'une personne vivant avec le VIH sous ART, avec une charge virale indétectable, ne transmet pas le virus au partenaire sexuel. A l'appui de cette position, une analyse de 8 études publiée dans le Lancet. L'annonce<sup>1</sup> faite par le Dr Lara Vojnov à l'IAS 2023 a été applaudie.*

Le concept U = U a été établi à partir des conclusions d'études observationnelles évaluant chez des couples sérodiscordants, le risque de transmission sexuelle à l'issue de rapports sans préservatifs et lorsque l'un des partenaires avait une charge virale < 200 copies/mL.

Les résultats ont montré avec un suivi médian de 1,3 année par couple, l'absence de cas documenté de transmission du VIH amenant à proposer le concept U = U.

Une déclaration de consensus a été cosignée en juillet 2016 par une dizaine de chercheurs américains, danois, suisses et australiens établissant que les personnes séropositives sous traitement et adhérentes à ce traitement avec une charge indétectable depuis au moins six mois, ont un risque quasi nul de transmission sexuelle du VIH.

La conséquence était un changement de vie des personnes séropositives vis-à-vis de leur sexualité mais aussi de leur image d'elles-mêmes. Mais il restait dans la communication des professionnels de santé, une petite nuance en 5 lettres: un risque nul ou quasi nul.

«Aucune transmission n'a été observée lorsque la charge virale était inférieure à 600 copies/mL.»

## Bien comprendre le concept

La notion même d'indétectabilité varie selon les pays, les techniques utilisées, les seuils choisis en copies/ml et les différentes recommandations nationales et internationales. Et qu'en est-il des charges virales contrôlées, mais faibles ou encore des blips que connaissent certains patients?

Dans une revue<sup>2</sup> de 8 études incluant 7.762 couples sérodiscordants recrutés dans 25 pays différents, trois études concluent à l'absence de transmission lorsque le partenaire a une charge virale < 200 copies/ml. Sur 4 études prospectives, 323 cas de transmission sont observés mais aucun chez des patients en suppression virale stable sous ART.

Dans toutes les études, des cas de transmission s'observent pour des CV < 1.000 copies/mL mais la date de la mesure est très antérieure à la date de la transmission.

Globalement, cette revue montre qu'il n'y a pas d'évidence quant à un risque de transmission pour des CV < 600 copies/mL et un taux «incroyablement rare» de transmissions possibles avec une CV comprise entre 600

et 1.000 copies/mL, ce qui pourrait s'expliquer par une mauvaise adhérence au traitement.

## Deux messages importants

Aujourd'hui l'OMS clarifie sa position<sup>3</sup> sur l'efficacité du Tasp (*Treatment as Prevention*):

- 1/ Les personnes vivant avec le VIH sous ART avec une charge virale indétectable et adhérente ne transmettent pas le VIH à leur partenaire sexuel et ont un faible risque de transmission verticale du virus à leurs enfants.
- 2/ Le risque est négligeable voire pratiquement nul en cas de charge virale détectable mais supprimée (< 1.000 copies/mL). En corollaire, les études montrent que les transmissions se produisent à des taux > 1.000 copies/mL dont 81% à des taux > 10.000 copies/mL.

L'OMS recommande que les PVVIH qui présentent une CV supprimée mais détectable fassent l'objet d'un conseil renforcé sur l'adhérence au traitement et que la mesure de la CV soit répétée 3 mois plus tard. En présence d'une CV toujours supprimée mais détectable, le protocole ART devra être modifié car ce résultat peut indiquer une résistance de faible niveau ou un échec imminent du traitement.

Selon la publication du *Lancet*, les cas de transmission par une personne avec une charge virale comprise entre 600 et 1.000 copies/mL sont peu nombreux représentant au maximum 0,6% des transmissions observées. Aucune transmission n'a été observée lorsque la charge virale était inférieure à 600 copies/mL. ■

## Références:

1. Vojnov L. IAS 2023;présentation du 23 juillet
2. Broyles LN, et al. Lancet. 2023 Jul 22:S0140-6736(23)00877-2. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00877-2
3. <https://www.who.int/publications/item/9789240055179>

# REACH BEYOND

with IMFINZI

## NOW APPROVED IN



**Unresectable  
stage III NSCLC<sup>1</sup>**



**Extensive  
stage SCLC<sup>2</sup>**

**NEW**



**Advanced  
hepatocellular  
carcinoma<sup>3</sup>**

**NEW**



**Advanced biliary  
tract cancer<sup>4</sup>**

NSCLC: non-small cell lung cancer. SCLC: small cell lung cancer.

1. Irresectable stage III NSCLC with PD-L1 expression on  $\geq 1\%$  of tumour cells and without progression after concomitant or sequential chemoradiotherapy; 2. First-line treatment of ES-SCLC, in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin; 3. First-line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), in combination with tremelimumab; 4. First-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC) in combination with gemcitabine and cisplatin

▼ 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.





## Douleurs ostéo-musculaires de l'enfant sportif: les ostéochondroses, du talon au dos en passant par le genou

*De plus en plus d'enfants en âge scolaire sont exemptés de sport à la suite d'un diagnostic de Osgood-Schlatter, de maladie de Sever ou de Scheuermann. Ces pathologies – les ostéochondroses de croissance – constituent un groupe hétérogène d'affections atteignant de manière prépondérante les épiphyses et les apophyses. Il s'agit d'affections rares, dues à une perturbation de l'ossification enchondrale, qui peuvent toucher toutes les apophyses et les épiphyses du squelette. Elles résultent d'une discordance entre la maturation osseuse et le développement musculo-tendineux.*

*Dr I. Catala avec le Dr Sarah du Rouchet, médecin du sport aux Hôpitaux du Léman*

Leur diagnostic est clinique et leur prise en charge, qui doit être précoce pour éviter les complications, implique quelques jours de repos puis une réduction de l'intensité de l'activité physique... en attendant la maturation osseuse qui permettra la guérison.

### 1/ Épidémiologie et physiopathologie

Si les données épidémiologiques fiables font défaut, il s'agit de pathologies fréquentes, touchant surtout les enfants âgés de 5 à 15 ans, et plus souvent des garçons dans les formes apophysaires, sans doute en raison du plus grand décalage entre les développements musculaires et osseux.

L'atteinte est toujours bilatérale, même si elle ne s'exprime pas toujours avec la même intensité des deux côtés. Ces maladies de la croissance sont loin d'être inévitables : elles sont toujours en lien avec une sollicitation excessive de l'os ou de l'articulation. Toutefois, leurs mécanismes physiopathologiques ne sont pas connus avec précision, même si l'ischémie et les microtraumatismes répétés sont les deux étiologies les plus communément admises.

Chaque ostéochondrose a ses propres spécificités épidémiologiques, cliniques et radiographiques. Cependant, l'aspect radiographique commun à toutes les ostéochondroses est caractérisé par la fragmentation, l'aplatissement et la condensation et par une évolution spontanée vers la reconstruction. L'échographie et l'imagerie par résonance magnétique permettent actuellement, dans certaines localisations, un

diagnostic plus précoce en vue d'une meilleure prise en charge.

### 2/ Classification

Il existe différentes classifications des ostéochondrites, mais on peut, dans une démarche de simplification, distinguer:

- les ostéochondroses articulaires, pathologies très rares (ostéochondrose

## Ostéochondroses avec ou sans ostéonécrose

### Ostéochondroses liées à une ostéonécrose primitive ou secondaire

- Maladie de Legg-Perthes-Calvé ou ostéochondrite primitive de hanche qui atteint les enfants.
- Maladie de Freiberg qui concerne les têtes métatarsiennes.
- Maladie de Kienböck (nécrose de l'os semi-lunaire).
- Maladie de Köhler-Mouchet (ostéochondrose du pied).
- Maladie de Renander (nécrose aseptique du sésamoïde métatarsien).
- Maladie de Panner (atteinte du coude).

### Ostéochondroses liées aux traumatismes ou au stress exagéré sans ostéonécrose

- Maladie d'Osgood-Schlatter: ostéochondrose du genou au niveau de la tubérosité tibiale antérieure.
- Maladie de Sinding-Larsen-Johansson: atteinte de la pointe de la rotule.
- Maladie de Blount: défaut de croissance de la partie interne du tibia au niveau de son extrémité supérieure.
- Maladie de Sever: ostéochondrose du calcanéum.
- Maladie de Scheuermann: ostéochondrose vertébrale à l'origine d'une cyphose.



- juvénile de la hanche, par exemple);
- les ostéochondroses apophysaires;
- les ostéochondroses épiphysaires;
- et enfin les ostéochondroses touchant le cartilage de croissance.

Les ostéochondroses apophysaires sont les plus fréquentes. Selon leur localisation, elles portent un nom différent (par exemple, maladie d'Osgood-Schlatter pour l'apophysite de la tubérosité tibiale antérieure, maladie de Sever pour l'ostéochondrose du calcanéum), mais leur cause et leur expression clinique sont les mêmes.

## La maladie de Osgood-Schlatter

La maladie d'Osgood-Schlatter est une ostéochondrose du noyau secondaire d'ossification au niveau de la tubérosité tibiale antérieure, sur laquelle vient s'insérer le tendon rotulien du Quadriceps. Elle concerne généralement les garçons âgés de 8 à 15 ans, des sportifs en pleine croissance. Parmi les facteurs favorisants, on peut noter les genoux valgum ou varum, et les hyperpronations du médio et/ou arrière pied qui entraînent une endorotation.

La tubérosité tibiale antérieure est une zone fragile qui peut souffrir de contraintes mécaniques (traction). Ces contraintes proviennent des contractions énergiques du quadriceps, souvent hypersollicité lors des sauts, générant un conflit entre le noyau cartilagineux d'ossification et la traction exercée par le tendon rotulien. On peut également observer une hyperpronation des articulations sous-talaire et médio-tarsienne, qui provoque une endorotation excessive du segment jambier.

On constate alors, au niveau de la tubérosité tibiale antérieure, une traction trop importante du tendon rotulien, à l'origine de microfissures au niveau de ce cartilage, entraînant des douleurs. Les tractions peuvent aboutir à une fragmentation et à un arrachement osseux dans les cas les plus sévères.

Cliniquement, les patients présentent des douleurs au niveau de la face antérieure du genou avec tuméfaction de la tubérosité tibiale pendant et après l'activité sportive pouvant inciter à la boiterie. On constate aussi une rétraction du droit antérieur en plaçant le patient couché ventral, hanche en extension et le genou fléchi. La douleur est réveillée par la palpation de la tubérosité tibiale antérieure et à la contraction contrariée. La peau autour de la tubérosité peut être légèrement rouge et chaude.

La radiographie, lorsqu'elle est pratiquée, retrouve un épaississement de la partie distale du tendon patellaire. Dans les cas plus graves, on peut voir une fragmentation de la tubérosité tibiale voire un arrachement osseux.

Le traitement le plus habituel et sans doute la plus efficace reste le repos et la limitation de la sollicitation de l'appareil extenseur. Dans certains cas rares (enfant très actif et non-coopératif, maladie évoluée et très douloureuse) il sera possible d'imposer le repos par le port d'un plâtre ou d'une attelle.

L'infiltration d'anti-inflammatoires ne montre pas d'effets. La mésothérapie peut être proposée.

Le traitement podologique consistera à réaliser des semelles fonctionnelles contrôlant l'hyperpronation, et à limiter la rotation interne. Il permettra d'observer une diminution de la tension en traction du tendon rotulien.

Le kinésithérapeute pourra intervenir dans le traitement de la maladie d'Osgood-Schlatter si celle-ci comporte également une rétraction du droit antérieur (cause de la sursollicitation du tendon rotulien). Dans ce cas il devra effectuer un travail d'étirement de ce muscle pour lui redonner l'élasticité optimale et diminuer les tensions.

Elles sont en effet toujours en lien avec l'intensité de l'activité sportive et secondaires à une discordance entre la maturation osseuse, plus lente, et le développement musculo-tendineux, plus rapide. La conséquence est une sollicitation excessive des zones d'insertion. Cette inadéquation entre la force musculaire et la zone d'attache entraîne une inflammation, des douleurs, et, si aucune mesure n'est prise, un risque de complications à type d'arrachement cartilagineux et/ou osseux.

Autre grand groupe d'ostéochondroses: celles touchant la physe, le cartilage de croissance. La plus connue est de localisation vertébrale: la maladie de Scheuermann. Elle est secondaire à une sursollicitation des vertèbres, posturale ou liée à l'activité sportive, mais sa physiopathologie est encore mal cernée.

Enfin les ostéochondroses épiphysaires, dont l'origine est inconnue, mais également favorisées par les microtraumatismes répétés.

### 3/ Manifestations cliniques

Toutes ces atteintes provoquent des douleurs. Elles sont souvent bilatérales, mais pas systématiquement avec la même temporalité. L'interrogatoire doit insister sur l'éventuelle survenue antérieure de douleurs du côté controlatéral.

Typiquement, les jeunes patients décrivent des douleurs de type mécanique, qui peuvent être modérées. Elles sont majorées par l'activité physique et soulagées par le repos. En pratique, il s'agit d'une douleur d'intensité très variable, qui peut survenir pendant l'activité physique sans retentissement fonctionnel (l'articulation reste mobile) ou imposant à l'inverse l'arrêt de l'activité, ou qui peut ne pas gêner l'activité physique et apparaître après son arrêt.

Les douleurs sont souvent bien localisées, l'enfant ou l'adolescent pointant

du doigt une zone très précise. Des signes inflammatoires locaux (chaleur, rougeur) au niveau de l'apophyse sont possibles mais pas systématiques.

L'interrogatoire est essentiel: localisation, type d'activité sportive, sauts, impacts, qualité du terrain, niveau d'intensité, équipements, matériel, etc. Tous ces éléments vont permettre de faire le diagnostic différentiel avec une pathologie tumorale, infectieuse ou inflammatoire et orienter vers le diagnostic d'ostéochondrose/ostéochondrite de croissance.

#### 4/ Examens complémentaires

Le diagnostic est avant tout clinique. Aucun examen complémentaire n'est utile, sauf si on suspecte une autre pathologie (tumorale, par exemple) ou une complication telle qu'un arrachement cartilagineux (inflammation plus marquée, impotence fonctionnelle). La radiographie ne présente pas une bonne sensibilité ni spécificité, et aucun intérêt pronostique ni caractère d'orientation thérapeutique.

Il faut éviter d'irradier les enfants en demandant des radiographies systématiques qui ne sont pas contributives. De même, il n'y a pas d'intérêt à faire une échographie, une IRM, un scanner ou une scintigraphie, sauf en cas de doute diagnostique ou de complications.

En cas de suspicion de maladie de Scheuermann, une radio EOS peut être prescrite, cette technique étant très peu irradiante.

#### 5/ Traitements

La stratégie thérapeutique est la même quels que soient le type et la localisation de l'ostéochondrose, ain-

## Conseils aux parents

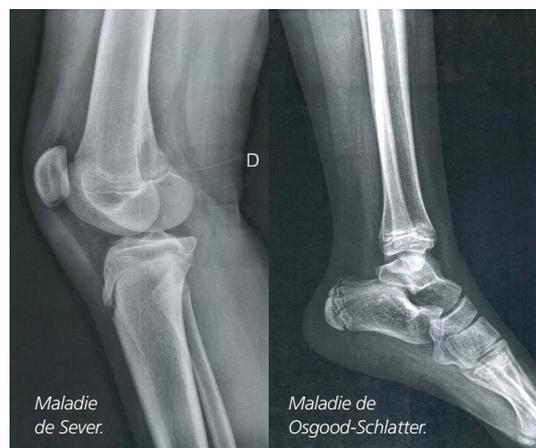
Dans le but d'informer et de rassurer les parents, on peut leur proposer quelques conseils et informations:

- C'est une pathologie bénigne due à une surcharge mécanique sur une zone de croissance.
- Le meilleur traitement reste la diminution des activités physiques.
- Les douleurs peuvent persister un ou deux ans.
- Il faut éviter que les parents incitent leur enfant à reprendre le sport trop tôt surtout s'il le pratique à haut niveau.
- Généralement, la guérison est spontanée.
- Rarement, certaines séquelles (douleurs ou tuméfaction gênante) au niveau de la tubérosité tibiale antérieure peuvent être encore présentes.

si que l'intensité des signes cliniques: respecter l'indolence en réduisant l'intensité de l'activité physique.

Dans un premier temps, il faut arrêter complètement l'activité physique pendant une semaine à 10 jours, ce qui fait le plus souvent bien diminuer, voire disparaître les douleurs. Une immobilisation par attelle ou plâtre n'est absolument pas indiquée. Au contraire, la mobilisation est bénéfique, car elle favorise la vascularisation, le drainage et donc la croissance osseuse. On expliquera alors à l'enfant ou l'adolescent qu'il peut tout faire tant qu'il n'a pas mal. Puis la reprise de l'activité physique modérée est possible. Même en l'absence de douleurs, il faut faire entendre au patient qu'à plus ou moins long terme, la douleur reviendra et qu'il sera alors à nouveau nécessaire d'observer une période de repos relatif d'au moins 8 jours. L'objectif est de pouvoir poursuivre l'activité physique sans douleurs, en attendant la maturation osseuse qui conduira à la guérison.

En cas de douleurs initiales importantes, il est possible de prescrire du paracétamol voire des AINS, et de parfois faire appel à des orthèses (en particulier dans les localisations au niveau



du pied) qui soulagent et limitent les contraintes.

Le recours à la kinésithérapie n'est pas systématique, mais peut se discuter dans un but antalgique, de renforcement musculaire ou d'étirements. ■

#### Bibliographie :

- Olstad K, Ekman S, Carlson CS. An Update on the Pathogenesis of Osteochondrosis. *Vet Pathol.* 2015 Sep;52(5):785-802. doi: 10.1177/0300985815588778.
- Launay T. Sports-related overuse injuries in children. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015 Feb;101(1 Suppl):S139-47. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.030.
- Achar S, Yamanaka J. Apophysitis and Osteochondrosis: Common Causes of Pain in Growing Bones. *Am Fam Physician.* 2019 May 15;99(10):610-618.
- Indiran V, Jagannathan D. Osgood-Schlatter Disease. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15;378(11):e15. doi: 10.1056/NEJ-Micm1711831.
- Corbi F, Matas S, Alvarez-Herms et coll. Osgood-Schlatter Disease: Appearance, Diagnosis and Treatment: A Narrative Review. *Healthcare (Basel).* 2022 Jun; 10(6): 1011. doi: 10.3390/healthcare10061011

«L'échographie et l'imagerie par résonance magnétique permettent actuellement, dans certaines localisations, un diagnostic plus précoce en vue d'une meilleure prise en charge.»

En tant que complément puissant à un traitement standard maximal<sup>1</sup>

Prix public (€)	Taux de prise en charge
2.170,74	100%

## DEUX RAISONS D'AIMER LEQVIO® (inclisiran)

### SIMPLICITÉ & EFFICACITÉ

Deux doses  
par an.<sup>1\*</sup>

52% réduction efficace  
et soutenue du LDL-C.<sup>1†</sup>

LEQVIO® est remboursé au Luxembourg chez :

l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

\*LEQVIO® est administré initialement, à nouveau à 3 mois, puis une fois tous les 6 mois.<sup>1</sup>

†La réduction du LDL-C a été maintenue pendant chaque intervalle de dosage de 6 mois.<sup>1</sup>

▼ 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 de la notice complète pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** Leqvio 284 mg solution injectable en seringue préremplie. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque seringue préremplie contient de l'inclisiran sodique équivalent à 284 mg d'inclisiran dans 1,5 ml de solution. Chaque ml contient de l'inclisiran sodique équivalent à 189 mg d'inclisiran. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 de la notice complète. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution injectable (injection). La solution est limpide, incolore à jaune pâle, et pratiquement sans particules. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Leqvio est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée, ou seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** **Posologie.** La dose recommandée est de 284 mg d'inclisiran administrée en une seule injection sous-cutanée : une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois. **Oubli de dose.** Si l'oubli remonte à moins de 3 mois, l'inclisiran doit être administré et les administrations doivent être poursuivies conformément au calendrier initial du patient. Si l'oubli remonte à plus de 3 mois, un nouveau calendrier d'administration doit être mis en place : l'inclisiran doit être administré une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois. **En relais d'un traitement par anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9.** L'inclisiran peut être administré immédiatement après la dernière dose d'un anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9. Pour maintenir la réduction du LDL-C, il est recommandé d'administrer l'inclisiran dans les 2 semaines suivant la dernière dose de l'anticorps monoclonal inhibiteur de PCSK9. **Populations particulières, Patients âgés (≥65 ans)** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance hépatique.** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2 de la notice complète). L'inclisiran doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale.** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2 de la notice complète). Les données concernant l'administration d'inclisiran chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. L'inclisiran doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Voir rubrique 4.4 de la notice complète pour connaître les précautions à prendre en cas d'hémodialyse. **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité d'inclisiran chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Voie sous-cutanée. L'inclisiran doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen ; les sites d'injection alternatifs incluent le haut du bras et la cuisse. Le produit ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées. Chaque dose de 284 mg est administrée en utilisant une seule seringue préremplie. Chaque seringue préremplie est à usage unique. L'inclisiran doit être administré par un professionnel de santé. **CONTRE-INDICATIONS.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 de la notice complète. **EFFETS INDESIRABLES.** **Résumé du profil de sécurité.** Les seuls effets indésirables associés à l'inclisiran étaient des effets indésirables au site d'injection (8,2 %). **Liste tabulée des effets indésirables.** Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (Tableau 1). Les catégories de fréquence 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). **Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients traités par inclisiran : Classe de systèmes d'organes :** Troubles généraux et anomalies au site d'administration. **Effet indésirable :** Réactions au site d'injection<sup>1</sup>. **Catégorie de fréquence :** Fréquent. <sup>1</sup> Voir rubrique « Description d'effets indésirables particuliers ». **Description d'effets indésirables particuliers, Réactions au site d'injection.** Des réactions au site d'injection sont survenues chez respectivement 8,2 % et 1,8 % des patients sous inclisiran et placebo dans les études pivots. La proportion de patients dans chaque groupe ayant arrêté leur traitement en raison de réactions au site d'injection était respectivement de 0,2 % et 0,0 %. Toutes ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée, transitoires et se sont résolues sans séquelles. Les réactions au site d'injection les plus fréquemment observées chez les patients traités par inclisiran étaient une réaction au site d'injection (3,1 %), une douleur au site d'injection (2,2 %), un érythème au site d'injection (1,6 %), et un rash au site d'injection (0,7 %). **Populations particulières, Patients âgés.** Sur les 1 833 patients traités par l'inclisiran dans les études pivots, 981 (54 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 239 (13 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en terme de sécurité entre ces patients et les patients plus jeunes. **Immunogénicité.** Dans les études pivots, une recherche d'anticorps anti-médicament a été réalisée chez 1 830 patients. Une positivité confirmée a été détectée chez 1,8 % (33/1 830) des patients avant l'administration et chez 4,9 % (90/1 830) des patients pendant les 18 mois de traitement par l'inclisiran. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau des profils d'efficacité clinique, de sécurité ou pharmacodynamique d'inclisiran chez les patients testés positifs aux anticorps anti-inclisiran. **Valeurs de laboratoire.** Dans les études cliniques de phase III, il y a eu des élévations plus fréquentes des taux sériques de transaminases hépatiques entre > 1 x la limite supérieure de la normale (LSN) et ≤ 3 x LSN chez les patients sous inclisiran (ALAT : 19,7 % et ASAT : 17,2 %) que chez les patients sous placebo (ALAT : 13,6 % et ASAT : 11,1 %). Ces élévations n'ont pas progressé pour dépasser le seuil cliniquement pertinent de 3 x LSN, étaient asymptomatiques et n'étaient pas associées à des effets indésirables ou à d'autres signes de dysfonctionnement hépatique. **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. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Ireland. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/20/1494/001-002. **MODE DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 18.08.2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

 **LEQVIO®**  
inclisiran

1. Leqvio® RCP 08/2022 - BE2307042897-04/07/2023

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Licensed from Alnylam Pharmaceuticals, Inc.



## Loisium Champagne, une nouvelle adresse bien-être au cœur des vignes

*Vous rêvez d'un moment de détente dans un écrin naturel? Le groupe autrichien Loisium Wine & Spa Hotels s'installe en France pour la première fois et vous donne rendez-vous en Champagne. Spécialisé dans l'œnotourisme, le groupe conjugue voyage au cœur des vignes et design au service du bien-être.*

Situé à quelques minutes d'Épernay et imaginé par le cabinet d'architecture Jouin-Manku - Paris, l'hôtel est une ode à la détente, au bien-être et au champagne!

L'établissement offre une expérience au cœur de la nature, alliant vin, design, spa et gastronomie. Les grandes baies vitrées, dans les espaces communs ou dans les chambres, vous plongeront d'un côté dans le vignoble et de l'autre dans la forêt, pour une échappée dépayssante et ressourçante à seulement 2h40 de Luxembourg-ville.

### Rendez-vous avec la nature

L'établissement s'inscrit dans une démarche durable et respectueuse de l'environnement, en créant un lien



direct étroit avec les vignerons et producteurs de la région. En effet, Loisium Champagne rend accessible à tous la découverte de la région et de son emblématique nectar, tout en conservant une harmonie totale avec la nature et le vignoble alentours à travers des coopérations durables (produits locaux et de saison, mobilité électrique au sein du domaine, instal-



lation de panneaux photovoltaïques, etc). L'hôtel mène chaque action et idée avec une approche environnementale. Son ambition est de devenir un modèle d'établissement durable parmi les hôtels du groupe Loisium.

### Accord entre mets et champagnes

Au cœur de cet écrin verdoyant, à 30 minutes de Reims, l'hôtel propose une expérience olfactive et sensorielle autour de la Champagne et du champagne. Les mets servis sont élaborés avec des ingrédients en provenance d'un rayon de 80 km alentours afin de respecter la saisonnalité et les circuits-courts, le tout sublimé par des justes accords mets et champagne/vin.

Au restaurant bistronomique «l'Horium» profitez d'un menu à la carte composé de spécialités du pays offrant une cuisine raffinée et créative. Le lieu est ouvert aux convives ne

«L'établissement offre une expérience au cœur de la nature, alliant vin, design, spa et gastronomie.»



frayer un chemin vers l'intérieur. Lieu magique et singulier, la terrasse et le solarium sont parfaitement intégrés à l'image pittoresque de la région.

La piscine extérieure chauffée toute l'année et l'espace détente offrent de nombreux recoins somptueux sur le panorama viticole à perte de vue. Vous pourrez également vous délecter au bord de la piscine ou au bar à champagne à l'entrée du spa pour déguster une coupe bien fraîche.

### Accueillir et fédérer

Loisium Champagne dispose également d'un espace moderne pouvant accueillir différents événements tels que des réunions ou conférences, au sein de 4 salles de tailles différentes avec terrasse, pouvant accueillir jusqu'à 140 convives.

Des activités originales et fédératrices sont également proposées aux entreprises, en intérieur et extérieur: dégustations privées avec un sommelier, initiation au sabrage, visites de caves et maisons de champagne, vélo dans le vignoble ou circuit en Méhari électrique, escape game en pleine nature ou encore rallyes gourmands. ■

**Champagne Hotel Exploitation**  
**1 Allée de la Sapinière**  
**51160 Mutigny - France**  
**Tél.: +33 3100 182 00 -**  
**[hôtel.champagne@loisium.com](mailto:hôtel.champagne@loisium.com)**

résidant pas à l'hôtel, aux familles et amis souhaitant partager un moment convivial, ainsi qu'aux collaborateurs voulant fédérer leurs équipes.

Au bar à champagne «*Les Bulles*» offrez-vous un moment de détente dans une ambiance cosy, bercé par un léger fond musical. Le champagne étant la boisson de prédilection, vous pourrez déguster une coupe en admirant la vinothèque, soigneusement décorée avec les meilleures bouteilles de vigneron, de moyennes et grandes maisons.

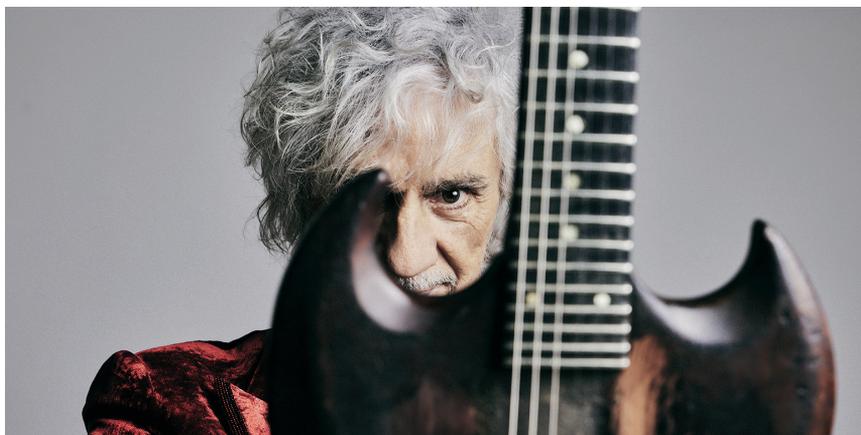
### Confort, nature et architecture

Lors de la création de l'hôtel, les architectes Jouin-Manku avaient pour objectif d'amener la nature au sein même de l'établissement. Défi bril-

lamment relevé, puisque chacune des 101 chambres, dont 3 suites et 3 suites junior, dispose d'une fenêtre dévoilant une vue imprenable sur le vignoble et la forêt entourant l'hôtel, qui vous donnera l'impression d'être plongé en plein cœur de la nature. Pour un effet encore plus immersif, toutes les chambres sont équipées d'une douche à effet pluie, pensée comme une cascade naturelle pour se rafraîchir. Les suites disposent également d'un balcon qui vous permettra de profiter pleinement de la vue sur la forêt luxuriante et le vignoble s'offrant à vous.

### Une ode à la détente

Le Spa Club vous accueille au sein d'une véritable bulle de détente de 1000 m<sup>2</sup>. Le cadre, à la fois vivant et inspirant permet à la nature de se



©Perrick Guidou

## Concert

### Louis Bertignac

Membre fondateur du groupe *Téléphone*, guitariste émérite, Bertignac s'inspire des plus grands «guitar hero» de l'histoire du rock, continuant une carrière solo entrecoupée parfois de tournées d'Insus (Aubert, Bertignac et Kolinka). Une vie de musique remplie de tubes, d'albums et de concerts. Grand guitariste, Louis Bertignac avait auparavant fait ses classes auprès de Jacques Higelin. Dans les années 2000 il produit plusieurs artistes dont Carla Bruni et Joyce Jonathan.

Bertignac est un artiste qui prend le temps de créer. Son dernier album est tout frais car sorti en juin dernier. On y trouve évidemment du rock, des guitares, des pianos, des mélodies et des paroles qui nous embarquent. Bertignac est un bel artiste à fleur de peau.

**Vendredi 13 octobre 2023**  
**au CHAPITO du Casino 2000.**  
**Ouverture des portes 19h30 -**  
**Spectacle à 20h30 - Tarif: 32€ -**  
**[www.casino2000.lu](http://www.casino2000.lu)**

## Spectacle

### La Bajon

Après le triomphe de «*Vous Coupez*», La Bajon revient avec un nouveau spectacle, encore plus décapant:

«*ExtraTerrienne*»! La Bajon est aux commandes d'une navette spatiale en partance pour les étoiles, et vous cher public, êtes l'équipage privilégié de ce voyage inoubliable.

A travers une galerie de personnages parfois touchants, toujours hilarants, La Bajon dresse le bilan du règne humain et se donne pour mission de supprimer la pauvreté, abolir les conflits, dépolluer la terre, instaurer la paix et l'amour... et accessoirement, faire disparaître votre cellulite.

Si vous acceptez de faire partie de la grande aventure ExtraTerrienne, alors: Embarquement immédiat! Allumage moteur-fusée! Décollage imminent, Prêts?! Riez....

**Vendredi 17 novembre 2023**  
**au CHAPITO du Casino 2000.**  
**Ouverture à 19h et show à 20h -**  
**Tarif: A partir de 35 € -**  
**[www.casino2000.lu](http://www.casino2000.lu)**



## Animaux

### Le zoo d'Amnéville

À l'heure où les changements climatiques et la préservation des espèces sont des sujets de premier plan, les zoos occupent une place stratégique. Inscrites dans la loi, leurs missions sont l'éducation, la conservation et la recherche avec le souci constant au Zoo d'Amnéville du bien-être animal et de l'émerveillement des visiteurs, toujours plus curieux d'en savoir plus sur les animaux et leur environnement.

Ce jardin extraordinaire de 18 ha s'est enrichi au fil des décennies. Il présente aujourd'hui plus de 2.000 animaux, ambassadeurs de plusieurs centaines d'espèces, en faisant l'une des biodiversités les plus riches de France.

Le zoo est ouvert toute l'année du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre mais il n'ouvre pas tous les jours en basse saison. En janvier, février, mars, novembre et décembre hors vacances scolaires locales, le parc est ouvert les mercredi, vendredi, samedi et dimanche.



**Horaires d'ouverture:** en février et mars de 10h à 16h30 ou 17h30 selon les jours, puis de 9h30 à 19h30 du 1<sup>er</sup> avril au 30 septembre, de 10h à 18h30 du 1<sup>er</sup> au 30 octobre, de 10h à 17h30 du 31 octobre au 7 novembre puis de 10h à 16h30 du 8 novembre à février.

**[www.zoo-amneville.com](http://www.zoo-amneville.com)**

# MIGRAINE?



## EXCEDRYN

Acide acétylsalicylique, Paracétamol, Caféine

**POUR LE TRAITEMENT AIGU:**  
- DES ATTAQUES DE MIGRAINE AVEC OU SANS AURA  
- DES MAUX DE TÊTE

 **30** Comprimés pelliculés

**40% REMBOURSÉ**  
pour vos patients!

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** Excedryn, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé pelliculé contient 250 mg d'acide acétylsalicylique, 250 mg de paracétamol et 65 mg de caféine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé blanc, oblong, portant la lettre « E » imprimé en creux sur une face. **DONNEES CLINIQUES** Indications thérapeutiques Excedryn est indiqué chez les adultes pour le traitement aigu des céphalées et des attaques de migraine avec ou sans aura. Posologie et mode d'administration **Posologie Adultes** (18 ans et plus) Pour les céphalées : La posologie habituelle recommandée est de 1 comprimé, un comprimé supplémentaire peut être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. En cas de douleur plus sévère, on peut prendre 2 comprimés. Si nécessaire, 2 comprimés supplémentaires peuvent être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. Excedryn est destiné à une utilisation épisodique, d'une durée allant jusqu'à 4 jours, pour les céphalées. Pour la migraine : Prendre 2 comprimés dès l'apparition des symptômes. Si nécessaire, 2 comprimés supplémentaires peuvent être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. Excedryn est destiné à une utilisation épisodique, d'une durée allant jusqu'à 3 jours, pour la migraine. Pour les céphalées et la migraine, la prise doit se limiter à 6 comprimés par 24 heures. Le médicament ne doit pas être utilisé pendant une période plus longue ou à une posologie plus élevée sans d'abord consulter un médecin. Boire un verre d'eau entier avec chaque prise. Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) La sécurité et l'efficacité d'Excedryn n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents. Dès lors, l'utilisation d'Excedryn n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Personnes âgées Sur la base de considérations médicales générales, la prudence s'impose chez les sujets âgés, en particulier chez les patients âgés de faible poids corporel. Insuffisance hépatique et rénale L'effet d'une maladie hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique d'Excedryn n'a pas été évalué. Compte tenu du mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol, cela pourrait aggraver l'insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, Excedryn est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance et dysfonction hépatique sévère ou une insuffisance et dysfonction rénale sévère (p. ex. DFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou rénale légère à modérée (DFG >30mL/min/1,73m<sup>2</sup>). **Contre-indications** • Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, au paracétamol, à la caféine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Patients chez lesquels des crises d'asthme, un bronchospasme, un angioedème, un urticaire ou une rhinite aiguë sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofénac et l'ibuprofène. • Ulcère gastrique ou intestinal actif, hémorragie ou perforation gastro-intestinale et patients avec antécédent d'ulcère gastroduodénal. • Hémophilie et autres troubles hémorragiques. • Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance ou dysfonction rénale sévère (DFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup>). • Insuffisance cardiaque sévère. • Prise de plus de 15 mg de méthotrexate par semaine. • Dernier trimestre de la grossesse. **Effets indésirables** Bon nombre des réactions indésirables suivantes sont nettement dose-dépendantes et variables d'une personne à l'autre. Le tableau 4-4 fournit une liste des effets indésirables observés lors de 16 études cliniques, utilisant une dose unique et visant à observer l'efficacité et l'innocuité d'Excedryn dans le traitement des migraines, des maux de tête ou des douleurs dentaires associées à une extraction dentaire, réalisées auprès de 4 809 sujets traités par Excedryn, et rapportés spontanément suite à la commercialisation du produit. Les effets indésirables présentés dans le tableau ont été ceux considérés comme au moins possiblement liés à l'administration d'Excedryn et sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la classification de systèmes d'organes MedDRA. Pour les effets indésirables rapportés dans le cadre du système de déclaration spontanée, les fréquences ne peuvent pas être déterminées de manière fiable et sont, par conséquent, inconnues. Les effets indésirables sont repris par classe de système d'organes 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), Très rare (<1/10 000), y compris des rapports isolés et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). On ne dispose pas d'informations suggérant que l'importance et le type d'effets indésirables des substances individuelles soient augmentés ou que le spectre soit élargi lorsqu'on utilise la combinaison fixe conformément aux instructions. L'augmentation du risque de saignement peut persister pendant 4 à 8 jours après la prise d'acide acétylsalicylique. On observe très rarement un saignement sévère (par ex. une hémorragie intracérébrale), en particulier chez les patients présentant une hypertension non traitée et/ou qui reçoivent un traitement concomitant par anticoagulants. Ces saignements peuvent, dans des cas isolés, mettre la vie du patient en danger. **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.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@afagg-afmps.be Pour la Luxembourg; Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy crpv@chru-nancy.fr Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ou Direction de la santé Division de la Pharmacie et des Médicaments pharmacovigilance@ms.etat.lu Tél. : (+352) 247-85592 Fax : (+352) 247-95615 Délivrance : médicament non soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Haleon Belgium Da Vincliaan 5 B-1930 Zaventem **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE352493 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 19 novembre 2009 Date de dernier renouvellement : 12 juin 2014 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation du texte : 04/2023

**Tableau 4-4 Les effets indésirables rapportés dans des études cliniques et rapportés spontanément suite à la commercialisation du produit**

Classification de système d'organes	Fréquence	Terme préféré
Infections et infestations	Rare	Pharyngite
Affections sanguines et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Allongement du temps de saignement, thrombocytopénie, ecchymoses
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Diminution de l'appétit
	Fréquence indéterminée	Rétention de sodium et d'eau
Affections psychiatriques	Fréquent	Nervosité
	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Anxiété, humeur euphorique, tension
	Fréquence indéterminée	Agitation
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissement
	Peu fréquent	Tremblements, paresthésies, céphalées
	Rare	Dysgueisie, trouble de l'attention, amnésie, coordination anormale, hyperesthésie, céphalée sinusale
	Fréquence indéterminée	Migraine, somnolence
	Rare	Douleur oculaire, troubles visuels
Affections oculaires		
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
	Fréquence indéterminée	Perte temporaire de l'ouïe
Affections cardiaques	Peu fréquent	Arythmie
	Fréquence indéterminée	Palpitations
Affections vasculaires	Rare	Rougeur du visage, trouble vasculaire périphérique
	Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Epistaxis, Hypoventilation, Rhinorrhée
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme
	Fréquence indéterminée	Dyspnée, asthme
	Fréquent	Nausées, gêne abdominale
	Peu fréquent	Sécheresse buccale, diarrhée, vomissements
	Rare	Eruption, flatulence, dysphagie, paresthésie orale, hypersécrétion salivaire
	Fréquence indéterminée	Douleur abdominale haute, dyspepsie, douleur abdominale, hémorragie GI (notamment hémorragie GI haute, hémorragie gastrique, hémorragie sur ulcère gastrique, hémorragie sur ulcère duodénal, hémorragie rectale), ulcère GI (notamment ulcère gastrique, ulcère duodénal, ulcère du gros intestin, ulcère peptique), gastrite
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique, élévation des taux d'enzymes hépatiques, syndrome de Reye
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Hyperhidrose, prurit, urticaire
	Fréquence indéterminée	Erythème, éruption cutanée, oedème angioneurotique, erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Raideur musculo-squelettique, cervicalgie, dorsalgie, spasmes musculaires
Affections rénales et urinaires	Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, augmentation des taux sanguins d'acide urique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fatigue, sensation d'enervement
	Rare	Asthénie, gêne thoracique
	Fréquence indéterminée	Malaise, sensation anormale
Investigations	Peu fréquent	Augmentation de la fréquence cardiaque

De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.

Trademarks are owned by or licensed to the Haleon group of companies. ©2023 Haleon group of companies or its licensor. Haleon Belgium. Only Intended for HCP. Date of creation: 9/23 PM-LU-EXCE-23-00001.

# Paré et son pessaire

*Ambroise Paré est connu de tous, pour avoir prononcé une phrase qu'on pourrait placer en exergue pour les médecins «je le pensay, et Dieu le guarist». En plus de cette phrase d'une haute valeur éthique, il est connu pour avoir proposé de remplacer la cautérisation à l'huile bouillante par des topiques antalgiques qui contenaient de l'huile, de la térébenthine et des solutions à base d'alcool de bouche pour traiter les plaies occasionnées par les armes à feu.*

Dr H. Kugener

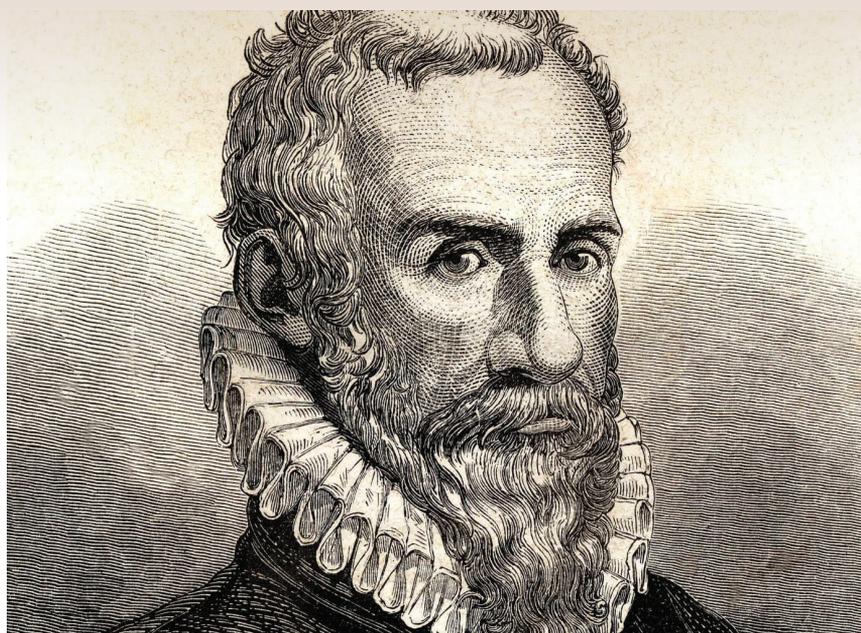
Ambroise Paré (1509-1590) est considéré comme le père de la chirurgie moderne. Après un apprentissage chez le chirurgien-barbier Jean Vialot de Vitry, il monta à Paris pour y poursuivre sa formation. À la fin de ses études, il s'engagea comme chirurgien dans l'armée.

Pendant 25 ans, il parcourut les champs de bataille et soigna de nombreuses blessures causées par différents types d'armes. Il devint le chirurgien attitré de quatre rois de France: Henri II, François II, Charles IX et Henri III. Ensemble avec André Vésale, il soigna Henri II, grièvement blessé d'un coup de lance lors d'un tournoi.

En 1569, il fut envoyé par Charles IX au château d'Havré pour soigner le duc Charles-Philippe de Croÿ (1549-1613) blessé d'un coup d'arquebuse.

## Nombreux démêlés

Il a mis au point un certain nombre d'instruments chirurgicaux pour retirer les balles des blessures profondes. Il consacra la fin de sa vie à rédiger ses nombreux ouvrages et à soigner ses malades dans sa boutique de barbier-chirurgien. Paré écrivait en français car il ne maîtrisait pas le latin, ce



qui lui valut de nombreux démêlés avec la Faculté de médecine.

Notre collection médicale est riche d'un millier d'instruments mais également de quelques documents imprimés tout à fait insolites, telle une gravure sur bois que Paré publia une première fois dans ses «Œuvres complètes» en 1573.

La première édition des «Œuvres complètes» d'Ambroise Paré fut publiée

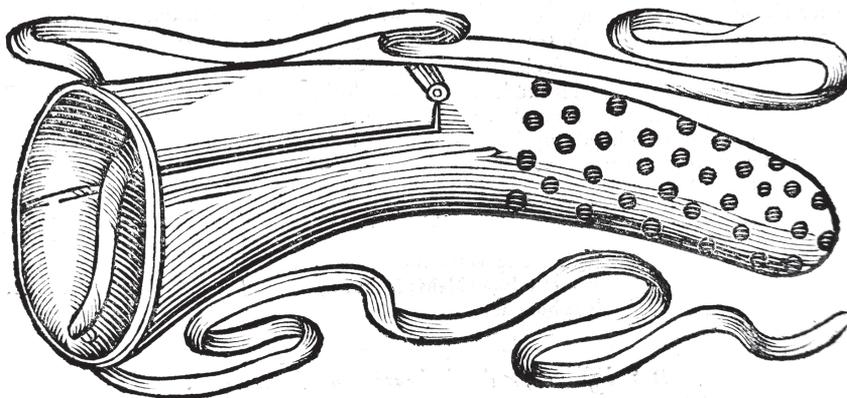
à Paris chez Gabriel Buon en 1575. Il s'agissait du premier traité de chirurgie écrit dans l'esprit de la Renaissance, ce qui lui vaudra d'être considéré comme un code de la chirurgie.

Dedicacé par l'auteur à Henri III, roi de France, l'ouvrage est illustré de 295 gravures sur bois réparties dans le texte dont certaines sont empruntées à l'œuvre d'André Vésale (1514-1564).

Les illustrations présentent des instruments chirurgicaux (trépan, tire-balles, cautères...), du matériel médical comme cette main artificielle aux doigts articulés ainsi que des repré-

«Ambroise Paré écrivait en français car il ne maîtrisait pas le latin, ce qui lui valut de nombreux démêlés avec la Faculté de médecine.»

*Pessaire pour tenir le col de la matrice, ouvert par le benefice d'un ressort.*

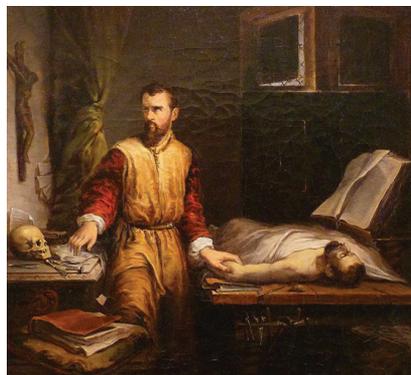


Paré, *Oeuvres complètes*, livre XXIV, 1614 p.628. Pessaire pour la fumigation du vagin. On ignore le nom du graveur. Est-elle due à un apprenti de l'atelier d'Etienne Delaune (1519-1583), un graveur de renommée internationale, à qui nous devons un portrait de Paré exécuté en 1582? On ne le saura probablement jamais.

sentations d'opérations dont la réduction de luxation. Ce traité aura un succès considérable car il sera réédité à de nombreuses reprises de 1575 à 1685 en plusieurs langues.

Au livre 24 de ses «Oeuvres» Paré présenta un pessaire destiné à ouvrir le vagin afin de donner libre passage aux fumigations parfumées - des odeurs destinées à traiter la «suffocation utérine».

Le terme «hystérie» pour cette pathologie ne s'imposera qu'au 17<sup>e</sup> siècle pour désigner cette forme de maladie à la fois spécifique et extraordinairement mouvante de «maladie féminine»: vapeur, fureur, langueur, vertige, folie.



Le 8 décembre 1554, Ambroise Paré devient docteur en chirurgie.

### Organisme vivant

Le papyrus Kahoun rédigé au 20<sup>e</sup> siècle av.Chr. avait décrit une série d'états morbides tous attribués à l'inanition ou au déplacement de l'utérus - déplacement vers le haut qui devait entraîner l'entassement des autres organes.

Le traitement proposé: faire revenir l'organe à l'endroit dont il s'était écarté. Afin d'attirer la matrice considérée comme un organisme vivant doué d'une volonté propre, on exposait les

parties sexuelles de la malade à de la fumée produite par des substances précieuses et parfumées. Ou on faisait ingérer ou respirer des substances au goût exécrable ou à l'odeur fétide et ce pour repousser l'organe et le chasser de la partie supérieure du corps où l'on pensait qu'il s'était aventuré.

Le Papyrus Ebers rédigé au 16<sup>e</sup> siècle av.Chr., préconisa des fumigations de substances fortes et odorantes: excréments d'homme séchés, placés sur de l'encens - la fumée pénétrant par la vulve.

Les anciens Grecs tout comme les Romains de reprendre cette idée.

Soranus vers l'an 100 apr.Chr. déjà ne croyait plus à l'idée d'une matrice baladeuse et attribua l'hystérie à une constriction de l'organe - le lien hystérie-matrice restant inébranlé. Il proposa des applications adoucissantes et réchauffantes destinées à diminuer le rétrécissement et à amener le relâchement de l'organe.

### Matrice migratoire

Paré (1509-1590) donc de se rallier à l'idée ancestrale en proposant son spéculum pour fumigation du vagin. Un médecin contemporain - Paracelse (1493-1541) - plus moderne, rejeta cette idée d'une matrice migratoire et prôna une raison purement psychique de l'hystérie - la maladie prend ses cliques et ses claques et déménage de la matrice dans le cerveau.

Paré ne serait pas le mécanicien de qui on a la «main artificielle» à gâchettes, à ressorts et à pignons, si son pessaire ne comprenait, lui aussi, un ressort: un détail en fait tout à fait superflu pour un vagin élastique épousant toujours la forme de l'instrument introduit.

Aucun constructeur d'ailleurs ne suivra l'exemple, aucun des spéculums ultérieurs ne s'orientera sur le modèle articulé de Paré. ■

«Afin d'attirer la matrice considérée comme un organisme vivant doué d'une volonté propre, on exposait les parties sexuelles de la malade à de la fumée produite par des substances précieuses et parfumées.»

## SEPTEMBRE 2023

**Mardi 26 septembre**  
**COLLOQUE CONTRACEPTION - LA CONTRACEPTION: AU CROISEMENT DES RAPPORTS DE FORCES ET D'ÉMANCIPATION (EN LIGNE)**

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

**Mercredi 27 septembre**  
**à 20h00**  
**HOT TOPICS CONFÉRENCE**  
**POST CONGRÈS DE L'ESC**

Lieu: Hôtel Double Tree by Hilton  
Info: inscription par email à l'adresse [secretariat@slccardio.lu](mailto:secretariat@slccardio.lu) ou par téléphone au 0621/19 16 92



**Mercredi 27 septembre à 19h00**  
**HOT TOPICS**  
**CONFÉRENCE POST CONGRÈS DE L'ESC**

Lieu: Hôtel Double Tree by Hilton  
Info: [secretariat@slccardio.lu](mailto:secretariat@slccardio.lu) - 621 19 16 92

**Jeudi 28 septembre à 19h00**  
**ACTUALITÉS EN CÉPHALÉES**

Orateurs: Docteur Michel Vandenneede, Dr Serge Boly  
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg 1<sup>er</sup> étage, 9 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg  
Info: [www.hopitauxschuman.lu](http://www.hopitauxschuman.lu)

## OCTOBRE 2023

**Jeudi 5 octobre de 15h00 à 19h00**  
**INNOVER EN GÉRIATRIE AU LUXEMBOURG?**

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

**Du vendredi 6 au samedi 7 octobre**  
**SPORTS TRAUMA MANAGEMENT COURSE:**  
**PITCH-SIDE CARE FOR MEDICAL**  
**AND PARAMEDICAL PROFESSIONALS (EN)**

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

**Samedi 7 octobre de 08h30 à 17h30**  
**FORMATION SUR LE CANNABIS MÉDICINAL**

Lieu: Maison du Savoir de l'Université de Luxembourg, 2 avenue de l'Université, L-4365 Esch-sur-Alzette (Campus Belval)  
Info: [www.sante.public.lu](http://www.sante.public.lu)

**Du mardi 10 au mercredi 11 octobre**  
**RADON OUTCOMES ON MITIGATION**  
**SOLUTIONS (ROOMS 2023)**

Lieu: Parc Hotel Alvisse 120 Rte d'Echternach, L-1453 Luxembourg, Luxembourg  
Info: [www.sante.public.lu](http://www.sante.public.lu)

**Mercredi 11 octobre de 17h30 à 18h30**  
**GESTION DE LA RÉCUPÉRATION**  
**ET CRYOTHÉRAPIE**

Orateur: Prof. Ch. Hausswirth, PhD - Côte d'Azur University  
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg  
Info: [www.chl.lu/www.lihps.lu](http://www.chl.lu/www.lihps.lu)

**Jeudi 12 octobre de 12h30 à 16h00**  
**JOURNÉE NATIONALE: LE RADON**

Lieu: Institut de formation sectoriel du bâtiment s.a 445, Z.A.E. Wolser F, L-3290 Bettembourg  
Info: [www.sante.public.lu](http://www.sante.public.lu)

**Mardi 17 octobre de 19h00 à 20h30**  
**CONFÉRENCES MÉDICALES ORTHOLUX**

Thème: L'acromion dans tous ses états  
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg 1<sup>er</sup> étage, 9 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg  
Info: [www.hopitauxschuman.lu](http://www.hopitauxschuman.lu)

**Mercredi 18 octobre de 18h00 à 21h00**  
**SOIRÉE: DOULEUR CHEZ L'ENFANT (HYBRIDE)**

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

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

Roche

# SPOT THE HIDDEN PREDATOR.

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

Would you like to get informed about Ophthalmology at Roche BeLux?

<https://www.roche.pro.be/ophthalmology-roche-belux>



THE  
WINDOW  
TO CHANGE

Murielle Lheureux  
Patient Journey Partner

nv Roche sa  
Neurosciences, Ophtalmology  
rue Dante 75 Dantestraat  
BE-1070 Brussels, Belgium

Mobile: +352 661511847  
[murielle.lheureux@roche.com](mailto:murielle.lheureux@roche.com)  
[www.roche.be](http://www.roche.be)





SOCIÉTÉ  
LUXEMBOURGEOISE  
DE CARDIOLOGIE

# HOT TOPICS

## CONFÉRENCE POST CONGRÈS DE L'ESC

MERCREDI 27 SEPTEMBRE  
VERRE D'ACCUEIL À 19H00  
CONFÉRENCE À 19H30

Hôtel Double Tree by Hilton

### Inscription

Par email à l'adresse [secretariat@slcardio.lu](mailto:secretariat@slcardio.lu)  
ou par téléphone au 621 19 16 92  
pour le 25 septembre au plus tard

En partenariat avec

MedinLux

Avec le soutien de



Avec la collaboration de

AEPU

ASSOCIATION D'ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE

Semper  
LUXEMBOURG

FLASH

## Epidyolex® (cannabidiol): remboursement

Depuis le 1<sup>er</sup> août 2023, Epidyolex® 100 mg/ml (cannabidiol, Jazz Pharmaceuticals) est inscrit sur la liste positive et est pris en charge par l'assurance maladie au taux préférentiel de 100% pour le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut, du syndrome de Dravet ou le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les conditions du remboursement d'Epidyolex® sont:

- indiqué, en association au clobazam, pour le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les adultes et les patients de 2 ans et plus;
- indiqué comme traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients adultes et les patients de 2 ans et plus, uniquement en cas d'épilepsie pharmaco-résistante.

Epidyolex® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit rubrique 6.1) et chez les patients présentant une augmentation des transaminases à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale et de la bilirubine à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale.

Les effets secondaires les plus fréquents d'Epidyolex® sont la somnolence, la baisse de l'appétit, les diarrhées, la fièvre, la fatigue et les vomissements.

Epidyolex est disponible sur prescription et est délivré par le pharmacien. ■

Références: RCP Epidyolex®, Liste Positive.

### Contacts pour plus d'info

Pour toute question pratique concernant Epidyolex® et son remboursement: Philippe Lambert, Account Manager BELUX (+32 475 305 442 - [Philippe.Lambert@jazzpharma.com](mailto:Philippe.Lambert@jazzpharma.com))

Pour toute question médicale: Rob van den Brule, Senior Field-based Medical Advisor Neuroscience Benelux ([rob.vandenbrule@jazzpharma.com](mailto:rob.vandenbrule@jazzpharma.com))



**AXURA® 20 mg 1x par jour**

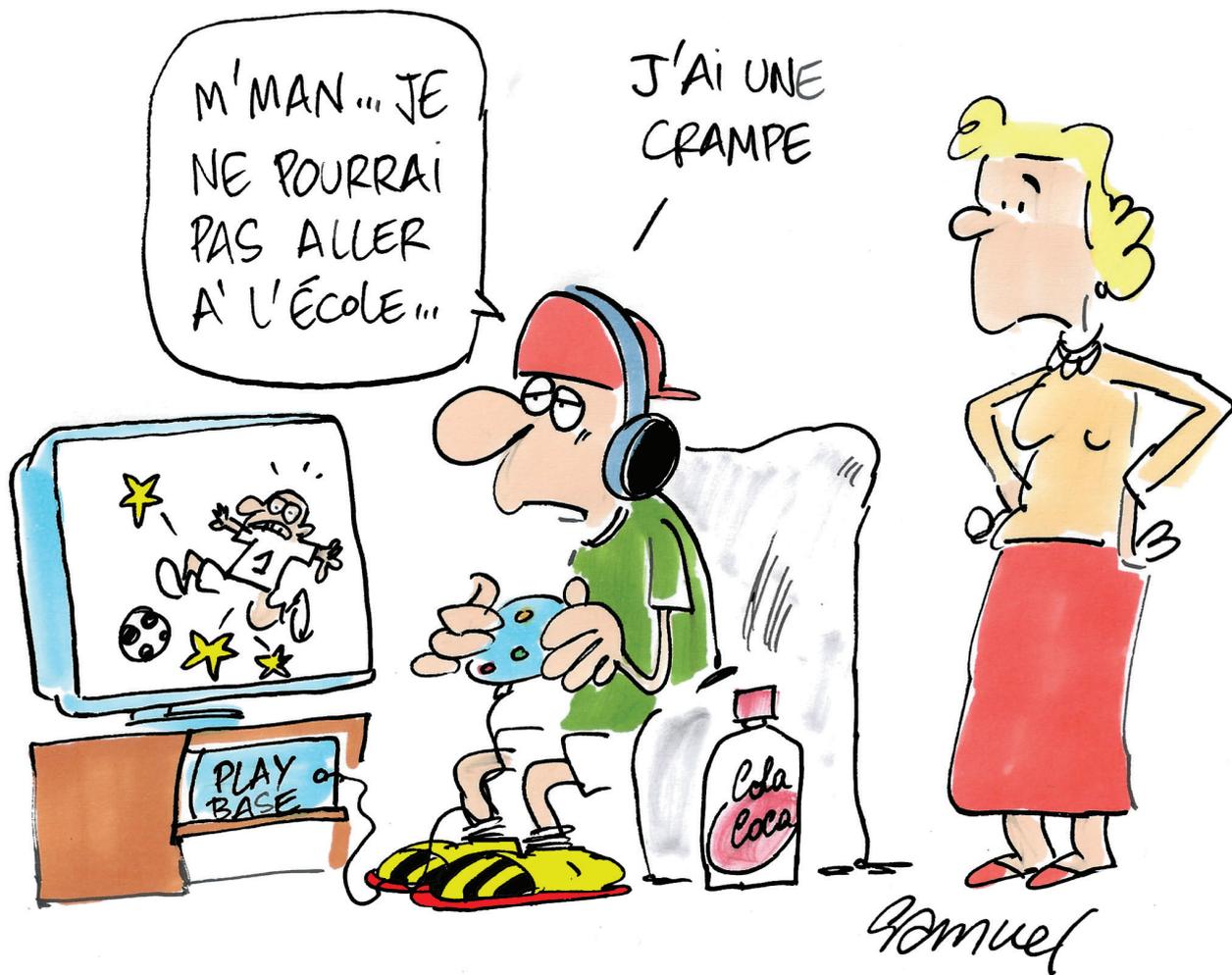
**AXURA®. Vous-même plus longtemps.  
Ensemble plus longtemps.**

**MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable**

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration\*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4<sup>e</sup> semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphan, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyle déhydrogénase ou la sulfatase. 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 événements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les événements 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.



# DOULEUR DES ENFANTS SPORTIFS



N°160 SEPTEMBRE 2023  
**Semper**  
 LUXEMBOURG



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

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

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

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

**Photographes Semper**  
 Michel Brumat, Dominique Gaul

**Ont collaboré à ce numéro**  
 Dr A.-M. Bilas, Dr I. Catala, Dr E. Grotent,  
 Dr H. Kugener, A. Mertens, Samuel

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

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

[www.dsb.lu](http://www.dsb.lu)

**dsb**  
 communication

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

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

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



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Kerendia 20 mg comprimés pelliculés - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : - Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de finirénone. - Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lactose (sous forme monohydratée). Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de finirénone. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé) Kerendia 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 10 » sur une face et « F1 » sur l'autre. Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur jaune, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 20 » sur une face et « F1 » sur l'autre. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : - Kerendia est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2. Pour les résultats d'études concernant les événements rénaux et cardiovasculaires, voir rubrique 5.1. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose cible recommandée est de 20 mg de finirénone une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg de finirénone une fois par jour. Instauration du traitement. Le taux de potassium sérique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doivent être mesurés pour déterminer si le traitement par finirénone peut être instauré et pour déterminer la dose à l'initiation. Si le taux de potassium sérique est  $\leq 4,8$  mmol/L, le traitement par finirénone peut être instauré. Pour la surveillance du potassium sérique, voir le paragraphe « Poursuite du traitement » ci-dessous. Si le taux de potassium sérique est compris entre  $> 4,8$  et  $5,0$  mmol/L, l'instauration du traitement par finirénone peut être envisagée, avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, selon les caractéristiques et les taux de potassium sérique du patient. Si le taux de potassium sérique est  $> 5,0$  mmol/L, le traitement par finirénone ne doit pas être instauré. La dose recommandée de finirénone, à l'initiation, dépend du DFGe, comme indiqué dans le tableau 1. **Tableau 1** : Instauration du traitement par finirénone et dose recommandée à l'initiation : **DFGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)** : **Dose initiale (une fois par jour)** :  $\geq 60$  : 20mg;  $\geq 25$ ,  $< 60$  : 10mg;  $< 25$  : Instauration non recommandée. **Poursuite du traitement**. Le taux de potassium sérique et le DFGe doivent être de nouveau mesurés 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par finirénone ou une augmentation de la dose (voir le tableau 2 pour déterminer si le traitement par finirénone peut être poursuivi et si un ajustement de la dose est nécessaire). Par la suite, le potassium sérique doit être de nouveau mesuré à intervalles réguliers et au besoin, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient. **Tableau 2** : Poursuite du traitement par finirénone et ajustement de la dose. Dose actuelle de finirénone (une fois par jour) : 10 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $\leq 4,8$  : Augmenter la dose de finirénone à 20 mg une fois par jour\* ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 4,8$  à  $5,5$  : Poursuivre à la dose de 10 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) :  $> 5,5$  : Interrompre le traitement par finirénone. Envisager la reprise du traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est  $\leq 5,0$  mmol/L. Dose actuelle de finirénone (une fois par jour) : 20 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $\leq 4,8$  : Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 4,8$  à  $5,5$  : Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 5,5$  : Interrompre le traitement par finirénone. Reprendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est  $\leq 5,0$  mmol/L. \* Maintenir la dose de 10 mg une fois par jour si le DFGe a diminué de plus de 30 % par rapport à la dernière mesure. **Dose oubliée** : Le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il se rend compte de son oubli, mais uniquement au cours de la même journée. Le patient ne doit pas prendre 2 doses pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières** : **Patients âgés** : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** : Instauration du traitement - Chez les patients dont le DFGe est  $< 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par finirénone ne doit pas être instauré compte tenu des données cliniques limitées. Poursuite du traitement - Chez les patients dont le DFGe est  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par finirénone peut être poursuivi avec des ajustements de dose en fonction du taux de potassium sérique. Le DFGe doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement pour déterminer si la dose initiale peut être augmentée afin d'atteindre la dose quotidienne recommandée de 20 mg (voir le paragraphe « Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie » et le tableau 2). Compte tenu des données cliniques limitées, le traitement par finirénone doit être arrêté chez les patients ayant évolué vers une insuffisance rénale terminale (DFGe  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Insuffisance hépatique** : **Patients présentant une insuffisance hépatique sévère** : Le traitement par finirénone ne doit pas être instauré. Aucune donnée n'est disponible. **Patients présentant une insuffisance hépatique modérée** : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. **Patients présentant une insuffisance hépatique légère** : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. **Médicaments concomitants** : Chez les patients prenant de la finirénone de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des suppléments de potassium, du triméthoprim ou l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole, une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. Les décisions relatives au traitement par finirénone doivent être prises conformément au tableau 2 (« Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie »). Une interruption temporaire du traitement par finirénone peut être nécessaire si le patient doit prendre du triméthoprim ou l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole. **Poids corporel** : Aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel n'est nécessaire. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de la finirénone chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale - Les comprimés peuvent être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliment. Les comprimés ne doivent pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. **Écrasement des comprimés** : Pour les patients incapables d'avaler les comprimés entiers, les comprimés de Kerendia peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à des aliments mous, tels que de la compote de pommes, immédiatement avant la prise par voie orale. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 p. ex., l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nefinavir, le cobicistat, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone, Maladie d'Addison. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement par finirénone était l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir le paragraphe ci-dessous « Description de certains effets indésirables, Hyperkaliémie ». **Tableau des effets indésirables** : La sécurité de la finirénone chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2 (DT2) a été évaluée dans 2 études pivots de phase III FIDELIO DKD (néphropathie diabétique) et FIGARO-DKD. Dans l'étude FIDELIO DKD, 2.827 patients ont reçu la finirénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,2 ans. Dans l'étude FIGARO-DKD, 3.683 patients ont reçu la finirénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,9 ans. Les effets indésirables observés sont répertoriés dans le tableau 3. Ils sont classés selon les classes de systèmes ou d'organes de la base de données MedDRA et par fréquence. Les effets indésirables sont regroupés en fonction de leur fréquence, par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3** : Effets indésirables Troubles du métabolisme et de la nutrition - Très fréquent : Hyperkaliémie ; Fréquent : Hyponatrémie - Hyperuricémie - Affections vasculaires - Fréquent : Hypotension - Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Fréquent : Prurit - Investigations Fréquent : Débit de filtration glomérulaire diminué - Peu fréquent : Hémoglobine diminuée. **Description de certains effets indésirables** : **Hyperkaliémie**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD des événements d'hyperkaliémie ont été rapportés chez 14,0 % des patients traités par finirénone contre 6,9 % des patients ayant reçu le placebo. Une augmentation de 0,17 mmol/L du taux de potassium sérique moyen, par rapport à l'inclusion, a été observée au cours du premier mois de traitement dans le groupe finirénone comparé au groupe placebo, qui est restée stable par la suite. Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements d'hyperkaliémie étaient d'intensité légère à modérée et se sont ensuite résolus. Les événements graves d'hyperkaliémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe finirénone (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Des concentrations de potassium sérique  $> 5,5$  mmol/L ou  $> 6,0$  mmol/L ont été rapportées chez 16,8 % et 3,3 % des patients traités par finirénone et chez 7,4 % et 1,2 % des patients ayant reçu le placebo, respectivement. L'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1,7 % des patients traités par finirénone contre 0,6 % des patients du groupe placebo. Les hospitalisations pour hyperkaliémie dans le groupe finirénone étaient de 0,9 % contre 0,2 % dans le groupe placebo. Pour des recommandations précises, voir les rubriques 4.2 et 4.4. **Hypotension**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hypotension ont été rapportés chez 4,6 % des patients traités par finirénone contre 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. Chez 3 patients ( $< 0,1$  %), le traitement par finirénone a été arrêté définitivement en raison de l'hypotension. Les hospitalisations pour hypotension ont été identiques chez les patients recevant la finirénone ou le placebo ( $< 0,1$  %). Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements d'hypotension étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 2-4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne a diminué de 1-2 mm Hg au 1<sup>er</sup> mois, restant stables par la suite. **Hyperuricémie**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hyperuricémie ont été rapportés chez 5,1 % des patients traités par finirénone contre 3,9 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les événements observés étaient non graves et ils n'ont pas entraîné d'arrêt définitif du traitement chez les patients ayant reçu la finirénone. Une augmentation de 0,3 mg/dL du taux sérique moyen d'acide urique, par rapport à l'inclusion, a été observée dans le groupe finirénone comparé au groupe placebo jusqu'à 16<sup>e</sup> mois, qui s'est ensuite atténuée au fil du temps. S'agissant des événements de goutte rapportés, aucune différence n'a été observée entre le groupe finirénone et le groupe placebo (3,0 %). **Débit de filtration glomérulaire (DFG) diminué**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements de diminution du DFG ont été rapportés chez 5,3 % des patients traités par finirénone contre 4,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les événements de diminution du DFG ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont été identiques chez les patients ayant reçu la finirénone ou le placebo (0,2 %). Les hospitalisations pour diminution du DFG dans le groupe finirénone ont été identiques chez les patients recevant la finirénone ou le placebo ( $< 0,1$  %). Chez les patients traités par finirénone, la majorité des événements de diminution du DFG étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. Les patients traités par finirénone ont présenté une baisse initiale du DFGe (2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en moyenne) qui s'est atténuée au fil du temps comparé au groupe placebo. Cette diminution semblait réversible pendant la poursuite du traitement. **Hémoglobine diminuée**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, la finirénone était associée à une diminution absolue, corrigée par rapport au placebo, de 0,15 g/dL du taux moyen d'hémoglobine et de 0,5 % du taux moyen de l'hématocrite après 4 mois de traitement. Les anémies rapportées ont été comparables chez les patients traités par finirénone (6,5 %) et ceux ayant reçu le placebo (6,1 %). La fréquence des événements graves d'anémie était faible chez les patients ayant reçu la finirénone et chez ceux ayant reçu le placebo (0,5 %). Les modifications au niveau des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient transitoires et ont atteint des niveaux comparables à ceux observés dans le groupe ayant reçu le placebo après environ 24-32 mois. **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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance- Boîte Postale 97-B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **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** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/001-005, Kerendia 20 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/006-010. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 16 février 2022. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 02/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Date last revised: 13-01-2023 - PP-KER-BE-0063-1

## Références :

1. Kerendia® SmPC.
2. Bakris GL, et al; FIDELIO-DKD Investigators. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.



# Pour les patients adultes atteints de CKD et de T2D\*



Scannez le QR-code pour visiter l'eLibrary



## NOUVEAU



Ajouter Kerendia<sup>®</sup> au traitement existant<sup>1,2\*</sup>



Ralentit la progression de l'insuffisance rénale chronique<sup>1</sup>



Diminue le risque d'événement CV<sup>1</sup>

CKD = insuffisance rénale chronique (chronic kidney disease); T2D = diabète de type 2.

\* Kerendia<sup>®</sup> est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.

