

Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

LUXEMBOURG

MEETING

Conférence post-ESC
les **hot topics** avec
le concours de la SLC



SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

CAS CLINIQUE:

Altération de l'état
général, paresthésies,
liothymies, troubles
de la marche et
difficultés mnésiques

CONGRESS

Congrès ERS 2023:
Dans quel monde
respirons-nous?

RECHERCHE

Polluants environnementaux, obésité et maladies
cardiovasculaires

ÉVASION

Les Carroz d'Arches, magnifique station familiale

Santé publique
Impact du temps
de trajet sur
l'absentéisme:
une analyse ancrée
au Luxembourg

URGENCES

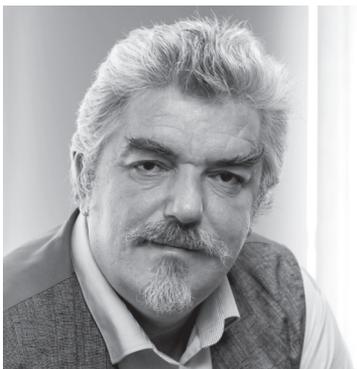
Il n'y a pas une mais
des douleurs d'épaule...

Galápagos



Jyseleca®
filgotinib

Edito



Paul Eluard, Tintin et Victor Hugo*

A l'heure de coucher ces lignes sur le papier, on ne sait pas encore grand chose de la future coalition gouvernementale. La seule chose qui semble clairement dessinée, c'est que le premier parti est appelé à quitter l'opposition et que la coalition future prendra des couleurs automnales teintées de bleu.

Des couleurs chères à Paul Eluard, dont le vers célèbre *La terre est bleue comme une orange* inspira peut-être plus tard le titre du film *Tintin et les Oranges bleues*, qui aura 60 ans en 2024. Si dans cette aventure née au cinéma, le professeur Tournesol crée une variété d'agrumes capable de pousser sur un sol désertique, c'est tout ce que l'on souhaite à l'équipe appelée à gérer le pays: de la croissance dans un contexte qui ne sera pas facile.

Le pays n'a heureusement rien d'un désert. Il a au contraire de nombreux atouts, nous le soulignons depuis longtemps. Dans le domaine des soins de santé, le Luxembourg est riche en personnes et en institutions de qualité. Avec une économie encore prospère, avec un seul organisme payeur, avec une médecine salariée et une médecine libérale qui dans les faits ne sont pas aussi éloignées que dans d'autres pays occidentaux, l'accès aux soins ne devrait pas subir la pression que l'on prédit trop souvent.

Un des grands enjeux, outre l'accès à l'innovation pour les patients luxembourgeois, sera le développement de la numérisation des données de santé, priorité de la Commission Européenne et priorité nationale. Sur le terrain, l'agence nationale eSanté effectue un travail majeur d'information de tous les acteurs, et nul doute que l'année 2024 - signant son 10^e anniversaire - lui permettra d'en récolter les fruits.

Dr Eric Mertens

* Les Feuilles d'automne est un recueil de poèmes de Victor Hugo publié en 1831. Nous nous en sommes souvenus en dernière page de ce numéro.



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



NOUVEAU
Remboursé à 100%
au Grand-Duché
de Luxembourg¹

TEZSPIRE[®]
(tezepelumab) Subcutaneous
Injection

Rise above the complexity
of severe asthma

Treat across phenotypes and
irrespective of biomarker levels^{2,*}

▼ 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 Le Tableau 1 présente les effets indésirables des études cliniques conduites chez des patients atteints d'asthme sévère, dans lesquelles un total de 665 patients a reçu au moins une dose de Tezspire au cours d'études d'une durée de 52 semaines, et de l'expérience depuis la commercialisation. 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. ^aLa pharyngite était définie par les termes préférentiels suivants : pharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngite à streptocoques et pharyngite virale. ^bL'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculeuse. ^c 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 suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: www.guichet.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** 09/2023 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

	Prix public TVA incl.	Remboursement
TEZSPIRE [®]	1142,91 €	100%

Tableau 1 Tableau récapitulatif des effets indésirables		
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite ^a	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (incluant la réaction anaphylactique)	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ^b	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ^c	Fréquent

^aLa pharyngite était définie par les termes préférentiels suivants : pharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngite à streptocoques et pharyngite virale. ^bL'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculeuse. ^c 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 suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: www.guichet.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** 09/2023 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

*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

Sommaire

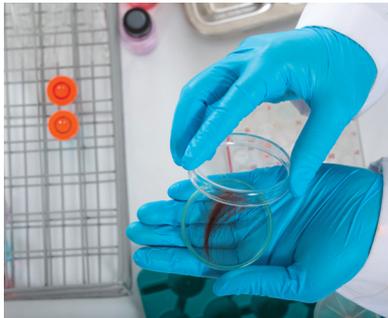
8



FLASH

Douleurs arthrosiques: que proposer aux patients polymédiqués?

9



RECHERCHE

Le « poids » de la pollution
Polluants environnementaux, obésité et maladies cardiovasculaires

13



SANTÉ PUBLIQUE

Impact du temps de trajet sur l'absentéisme: une analyse ancrée au Luxembourg

19



MEETING

Conférence post-ESC 2023: les hot topics avec le concours de la SLC

- L'interview du Dr Cristiana Banu, Présidente de la SLC
- Insuffisance cardiaque: les recommandations ESC 2021 déjà actualisées
- Hypertension artérielle: une (r)évolution à l'horizon
- Fibrillation auriculaire: l'étude FRAIL-AF, la surprise
- Fibrillation AHRE et anticoagulation: rien ne sert de se précipiter!
- Choc cardiogénique post-IM
- Traitement de la régurgitation mitrale sévère
- Cardiomyopathies: les nouvelles recommandations ESC 2023

29



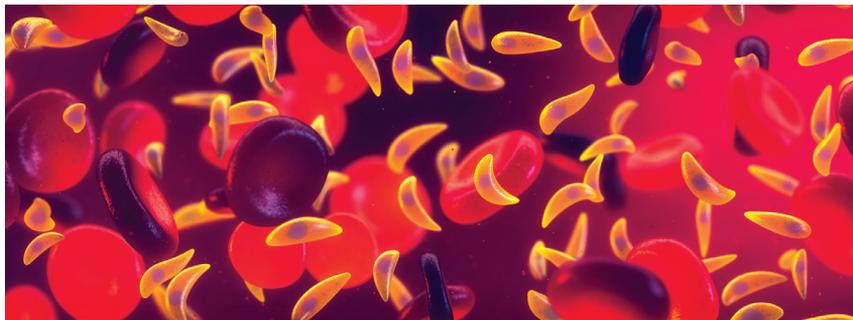
CONGRESS

Congrès ERS 2023: dans quel monde respirons-nous?

- Recommandations GOLD 2023: la bronchopneumopathie chronique obstructive revisitée
- Toux chronique réfractaire: allo Tonton, pourquoi tu ne tousses plus?
- Une mauvaise adhérence dans l'asthme? Un inhalateur connecté et une app à la rescousse
- Pré-BPCO et BPCO: la NAC peut-elle améliorer les symptômes et les exacerbations?
- Fibrose pulmonaire: une nouvelle option thérapeutique per os
- Cancer bronchique: le dépistage est faisable
- Asthme/BPCO et inhalateurs: traiter le patient et... la planète

Sommaire

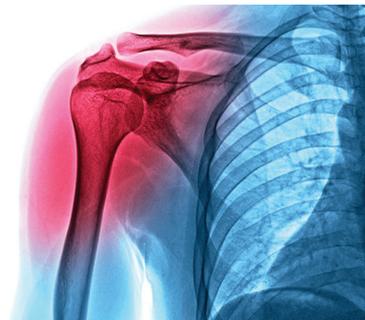
38



CAS CLINIQUE

Altération de l'état général, paresthésies, lipothymies, troubles de la marche et difficultés mnésiques... Il ne suffit pas de bien cuire la viande...

46



URGENCES

Il n'y a pas une mais des douleurs d'épaule...

50



EVASION

Les Carroz d'Araches: une magnifique station familiale

52



SORTIES

Spectacle, concert, projet expérimental

54

AGENDA

56

CARTOON

«Feuilles d'automne»

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



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DEPO-ELIGARD
7,5 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 7,5 mg : Une seringue

préremplie de poudre pour solution injectable contient 7,5 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 PHARMACEUTIQUE DEPO-ELIGARD 7,5 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/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 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg est indiqué

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) et très rare ($< 1/10.000$), non connu (ne 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, hypoesthésie, 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-entérale/colite ; peu fréquent : constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements ; rare : flatulences, éructation. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** très fréquent : ecchymoses érythème ; fréquent : prurit, sudation nocturne ; peu fréquent : moiteur, hyperhidrose ; rare : alopecie, éruption cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** fréquent : arthralgie, douleur aux membres, myalgie, raideur, faiblesse ; peu fréquent : dorsalgie, crampes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires** fréquent : mictions rares, difficultés de miction, dysurie, nycturie, oligurie ; peu fréquent : spasmes de la vessie, hématurie, augmentation de la fréquence urinaire, rétention urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** fréquent : sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur dans les testicules, stérilité, hypertrophie mammaire, dysérection, microcécule ; peu fréquent : gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires ; rare : douleur mammaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** très fréquent : fatigue, brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection ; fréquent : Malaise, douleur au site d'injection, hématoème au site d'injection, sensation urticaire au site d'injection ; peu fréquent : prurit au site d'injection, induration au site d'injection, léthargie, douleur, pyrexie ; rare : ulcération au site d'injection ; très rare : nécrose au site d'injection. **Affections hématologiques et du système lymphatique** fréquent : modifications hématologiques, anémie. **Investigations** fréquent : augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, augmentation du temps de coagulation ; peu fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids. D'autres événements indésirables qui ont été rapportés en général avec le traitement par l'acétate de leuproréline incluent œdème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, faiblesse musculaire, changement dans la sensation de la peau, frissons, éruption cutanée, amnésie et troubles visuels. Une atrophie musculaire a été observée lors de l'utilisation à long terme de produits de cette classe. De rares cas d'apoplexie hypophysaire secondaire à un infarctus ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la GnRH de courte et de longue durée d'action. Des cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été rapportés rarement. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées. Des convulsions ont été rapportées après l'administration d'analogues agonistes de la GnRH. Les événements indésirables locaux rapportés après injection de DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg sont semblables à ceux associés aux produits similaires injectés par voie sous-cutanée. Généralement, ces événements indésirables localisés consécutifs à l'injection sous-cutanée sont légers et décrits comme étant de courte durée. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées après l'administration d'analogues agonistes de la GnRH. Modifications de la densité osseuse Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes qui ont subi une orchidectomie ou qui ont été traités par un analogue de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par leuproréline révèle des signes croissants d'ostéoporose. **Exacerbation des signes et des symptômes de la maladie** Le traitement par leuproréline peut entraîner une exacerbation des signes et des symptômes de la maladie pendant les premières semaines de traitement. Une aggravation d'affections telles que métastases vertébrales et/ou obstruction urinaire ou hématurie peut faire apparaître des problèmes neurologiques tels que faiblesse et/ou paresthésie des membres

RECORDATI innove et lance

DEPO-ELIGARD™

Click & Mix

pre-connected syringe system¹



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.¹

*45mg, en fonction des stocks de la pharmacie

DEPO-ELIGARD™
acétate de leuproréline

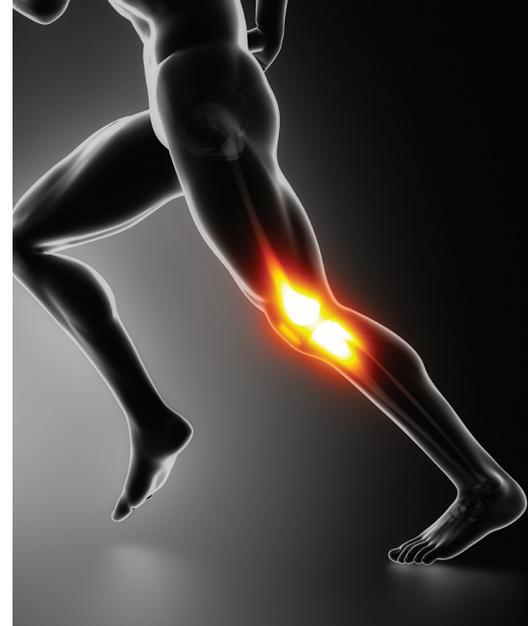
POUR UNE SUPPRESSION EN PROFONDEUR DE LA TESTOSTÉRONE^{2,3}

inférieures ou une accentuation des symptômes urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Gillies 5/03, 1210 BRUXELLES. Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet : www.notifierunefetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. Via Matteo Civitali, 1, I-20148 Milano, Italie **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DEPO-ELIGARD 7,5 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;119(2):239-244. 3. Pieczonka CM, et al. Rev Urol 2018;20(2):63-8. | Recordati SR - Avenue du Bourgmeestre Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2023/132/RecBE - Octobre - Date d'approbation du matériel - 10/2023

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 7,5 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 7,5 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 7,5 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 7,5 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 7,5 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

Douleurs arthrosiques: que proposer aux patients polymédiqués?

Selon l'enquête STOP Arthrose, 9 patients sur 10 ne sont pas satisfaits de leur traitement actuel. Les patients interrogent leur médecin et leur pharmacien: quelles alternatives existe-t-il, pour une réduction des douleurs et une amélioration de la mobilité? Que penser de l'association curcuma et boswellia pour le soulagement des symptômes chez les patients arthrosiques?



Mesures physiques avant tout

Selon les dernières recommandations OARSI, datant de 2019, le traitement de l'arthrose repose sur l'éducation du patient et des mesures non pharmacologiques, tels que programmes structurés d'exercices physiques, kinésithérapie, aides à la marche, orthèses, gestion du poids en cas d'obésité...

Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sous forme topique sont recommandés pour les patients souffrant d'arthrose du genou (recommandation de niveau 1A). Pour les patients souffrant de comorbidités gastro-intestinales, les inhibiteurs de la COX-2 ont été classés au niveau 1B et les AINS avec inhibiteurs de la pompe à protons au niveau 2. Cependant, pour les personnes souffrant de comorbidités cardiovasculaires ou de fragilité,

l'utilisation de tout AINS oral, quel qu'il soit, n'est pas recommandée. De manière générale, les patients arthrosiques étant souvent polymédiqués et atteints de comorbidité, les AINS sont contre-indiqués dans de nombreux cas et devraient être limités à la durée et à la dose les plus faibles possible.

Paracétamol et autres antalgiques

Le paracétamol est déconseillé (niveaux 4A et 4B), et l'utilisation d'opioïdes oraux et transdermiques est fortement déconseillée (niveau 5).

Compléments alimentaires: l'association curcuma et boswellia

Le curcuma et le boswellia offrent tous deux une action anti-inflammatoire dont le mode d'action est démontré cliniquement. De plus, leur efficacité

est également démontrée cliniquement et il est prouvé que les deux actifs agissent en synergie.

Leur avantage majeur: ils peuvent être utilisés sur le long terme avec une excellente tolérance.

De plus, contrairement aux AINS qui ont un effet délétère sur la cicatrisation des tissus, le curcuma a démontré qu'il permettait de limiter la dégradation du cartilage et exerçait un effet cicatrisant sur les tissus. ■

Sources:

- Bannuru et al. Osteoarthritis and Cartilage, vol. 27, numéro 11, novembre 2019, pages 1578-1589
- Enquête « STOP ARTHROSE » 2021
- Jafarzadeh S et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 10). Accessed March 7, 2022
- Henrotin et al. Arthritis Research & Therapy 2019;21:179
- Sanchez et al. Osteoarthritis and Cartilage, Vol. 28, S120
- Buhmann et al. J Biol Chem. 2011;286:28556-28566
- Henrotin et al. Pharmaceutical Biology, 2022, VOL. 60, NO. 1, 2295-2299

Attention à la biodisponibilité

Tous les curcumas ne se valent cependant pas: la poudre de curcuma a une très faible biodisponibilité, raison pour laquelle il est nécessaire d'opter pour des formules hautement biodisponibles. Il faut en effet atteindre des taux d'au moins 5 à 10 µM de curcumine dans le sang pour atteindre le seuil d'activité anti-inflammatoire.

Parmi les formes étudiées cliniquement pour assurer à la fois efficacité et sécurité, on peut citer Flexofytol FORTE, des laboratoires Tilman, produit de confiance n°1 des médecins et pharmaciens depuis 2013.

Avantages de Flexofytol FORTE

- Action synergique entre le curcuma et le boswellia
- Curcumine étudiée en double aveugle contre placebo
- Excellente tolérance



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

Le «poids» de la pollution

L'exposition chronique aux polluants environnementaux augmenterait le risque d'obésité et de maladies cardiovasculaires



À une époque où l'exposition aux polluants présents dans notre environnement, nos habitations, et notre alimentation est pratiquement inévitable, des recherches novatrices menées par le professeur Brice Appenzeller du Luxembourg Institute of Health (LIH) ont dévoilé un résultat surprenant: une augmentation notable des taux d'obésité, de diabète et de dyslipidémie associée à cette exposition. Cette étude pionnière, menée au Luxembourg et en Belgique, met en évidence un risque concret pour la santé de la population.

La santé cardiovasculaire et les polluants environnementaux: un lien potentiel

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde et ont été à l'origine d'un tiers des décès en 2019.

Des facteurs de risque comportementaux et cliniques ont été établis pour le développement des MCV, ces derniers étant considérés comme liés à l'exposition à des polluants environnementaux, tels que les polychlorobiphényles (PCB) et certains pesticides.

Les PCB sont un groupe de produits chimiques synthétiques qui ont été utilisés dans diverses applications industrielles et commerciales telles que les transformateurs, les condensateurs électriques et les peintures. Une large gamme de pesticides est utilisée dans la production et la conservation des aliments, ainsi que dans les environnements résidentiels et commerciaux, avec une consommation mondiale estimée à environ 3 millions de tonnes par an. Par conséquent, la population générale est exposée de manière chronique à de faibles niveaux de pesticides par le biais des aliments, de l'eau et de l'air. Bien que les méca-

nismes biologiques qui sous-tendent les effets de l'exposition aux pesticides ne soient pas encore entièrement élucidés, des études expérimentales et épidémiologiques suggèrent un lien potentiel entre l'exposition aux pesticides et la prise de poids, l'obésité, la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose, l'hypertension, les troubles métaboliques et/ou la cardiotoxicité.

Une étude novatrice au LIH...

Dans une étude inédite, le professeur Brice Appenzeller, chef de l'unité de recherche «Human Biomonitoring» du «Department of Precision Health» (DoPH) au LIH, a utilisé les données de l'enquête NESCAV (*Nutrition, Environment and Cardiovascular Health*) pour étudier le lien potentiel entre l'obésité, le diabète, l'hypertension et la dyslipidémie, et l'exposition aux PCB et aux pesticides. L'enquête NESCAV, une étude transversale basée sur la population qui visait à examiner la relation entre l'exposition à la pollu-

tion environnementale et le risque cardiovasculaire, couvrait deux régions voisines: la Wallonie en Belgique et le Grand-Duché de Luxembourg. Elle a été menée de 2007 à 2013 et a recruté 3.006 adultes résidents âgés de 18 à 69 ans. Les données ont été collectées par le biais d'un questionnaire auto-administré, de mesures cliniques et anthropométriques, et de prélèvements de sang, d'urine et de cheveux.

...et ses résultats surprenants

«Notre étude a mis en évidence des corrélations entre la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et l'exposition environnementale chronique aux PCB et aux pesticides parmi les populations adultes belges et luxembourgeoises», révèle le Dr Feng-Jiao Peng de l'Unité de recherche «Human Biomonitoring», auteur principal de la publication. «Le plus remarquable est la corrélation avec l'obésité, qui est associée à l'exposition aux pesticides persistants et non persistants chez les résidents luxembourgeois et belges.»

Les autres facteurs de risque de MCV influencés par l'exposition aux polluants étaient le diabète, lié au γ -HCH, au PCP, au PNP, au fipronil, au fipronil sulfone et à l'oxadiazon, et dont on a constaté qu'il affectait les hommes à des expositions beaucoup plus faibles que les femmes au Luxembourg; l'hypertension, associée au chlorpyrifos, au fipronil, à l'oxadiazon et au diflufenican; et la dyslipidémie, liée au chlorpyrifos, au Cl2CA, à la trifluraline et au diflufenican. Curieusement, la dyslipidémie, ou le déséquilibre des graisses dans l'organisme, était très fréquente

dans tous les groupes de participants, avec une prévalence allant de 62,6% chez les femmes belges à 77,7% chez les hommes luxembourgeois. Comme pour l'obésité, le diabète et l'hypertension, l'étude a mis en évidence des associations entre la dyslipidémie et les polluants dans tous les groupes de participants.

«Nos résultats ajoutent aux preuves existantes que l'exposition aux pesticides organochlorés peut contribuer au développement des maladies cardiovasculaires», ajoute le professeur Appenzeller.

L'analyse des cheveux: une méthode de «biosurveillance» précise et fiable

L'unité de recherche «Human Biomonitoring» du LIH est spécialisée dans l'évaluation de l'exposition humaine aux polluants à travers l'analyse des cheveux. Cette technique développée par l'équipe du LIH ouvre des perspectives exceptionnelles pour l'étude des liens de cause à effet entre l'exposition aux polluants et les troubles de la santé. En effet, elle permet de couvrir une période de temps allant de plusieurs semaines à plusieurs mois et met donc en évidence une exposition chronique, alors qu'une analyse d'urine ou de sang ne correspond qu'aux quelques heures précédant le prélèvement. Les cheveux constituent ainsi une véritable matrice de «biosurveillance», où un centimètre de cheveu contient les informations d'un mois d'exposition.

Comme l'explique le professeur Appenzeller: «Notre étude était la première à utiliser des échantillons de

cheveux pour étudier les facteurs de risque de MCV en relation avec l'exposition aux polluants. Nous avons pu établir une association sans précédent entre les facteurs de risque de MCV et l'exposition environnementale chronique aux pesticides actuellement utilisés dans la plupart des pays. Leur association avec les facteurs de risque de MCV et la manière dont ils influencent ces facteurs sont des sujets qui doivent être étudiés davantage, afin de protéger le bien-être de la population locale et internationale.»

Un regard vers l'avenir

Les résultats obtenus par l'équipe de recherche n'impliquent pas la fin de ces recherches. Bien au contraire, ils ouvrent la porte à une série d'autres études complémentaires approfondies sur les effets d'un éventail encore plus large de nombreux nouveaux polluants qui n'étaient pas encore inclus et analysés dans l'enquête NESCAV.

«Nous sommes d'ailleurs actuellement en train de poursuivre ces travaux avec, entre autres, le Dr Maria Ruiz-Castell du groupe de recherche CARES (Socio-Economic and Environmental Health and Health Services) du LIH», conclut le professeur Appenzeller.

Financement et collaborations

L'étude, qui a été récemment publiée dans le «Journal of Hazardous Materials» sous le titre complet «Association of hair polychlorinated biphenyls and multiclass pesticides with obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia in NESCAV study», a été soutenue par le programme européen INTERREG IV A «Grande Région» 2007-2013. Elle est accessible à travers le lien <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132637>. ■

«Le plus remarquable est la corrélation avec l'obésité, qui est associée à l'exposition aux pesticides persistants et non persistants chez les résidents luxembourgeois et belges.»

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.rocchepro.be/ophthalmology-roche-belux>



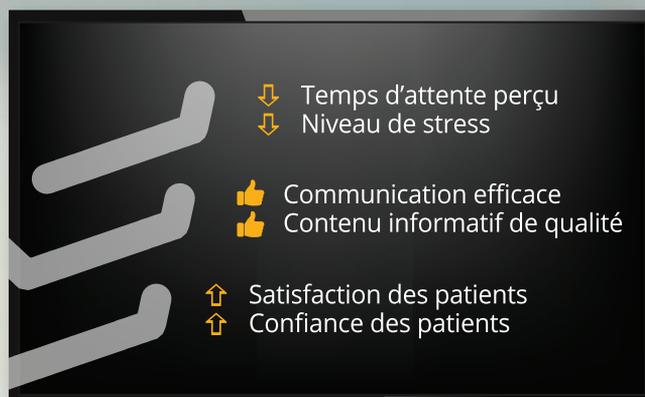
THE
WINDOW
TO CHANGE

Murielle Lheureux
Patient Journey Partner

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

Mobile: +352 661511847
murielle.lheureux@roche.com
www.roche.be





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

Contenu éditorial exclusif et fiable
Personnalisé pour votre cabinet





Impact du temps de trajet sur l'absentéisme: une analyse ancrée au Luxembourg

Le pendule de la routine quotidienne de nombreux travailleurs est rythmé par le tic-tac incessant des trajets domicile-travail. Bien que la crise de la COVID-19 ait temporairement perturbé ce rythme, la normalité a rapidement repris, notamment au Luxembourg, où l'on observe une augmentation significative du temps passé sur la route. Ces minutes, voire heures, cumulées chaque jour, soulèvent une question cruciale : quel est leur véritable impact sur la productivité des travailleurs?

A. Mertens

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

Le temps de trajet, souvent considéré comme une contrainte, recèle paradoxalement d'avantages stratégiques pour nombre d'individus. Envisager un temps de déplacement légèrement plus conséquent au quotidien est parfois synonyme d'un éventail plus large d'opportunités professionnelles. Parallèlement, opter pour une localisation en retrait du cœur effervescent du Luxembourg peut se traduire par une découverte immobilière à la

fois qualitative et économiquement avantageuse.

Cependant, cette perspective avantageuse s'accompagne d'implications sérieuses venant contrebalancer l'équilibre. Les périodes prolongées passées en déplacement sont régulièrement épinglées comme des instants d'inconfort et de contrainte (Kahneman et al., 2006). Cette dynamique, couplée à une diminution du temps

consacré aux activités physiques et à un stress accru dû aux embouteillages, exerce une pression considérable sur le bien-être physique et mental. Collectivement, ces éléments pourraient contribuer à un taux d'absentéisme accru et à une productivité en berne (Grinza & Rycx, 2020).

Pourtant, face à cette réalité palpable, la recherche semble être à la traîne : peu d'études fournissent des estimations **causales** plausibles sur cette relation. Certains travaux montrent une corrélation positive entre le temps de trajet et l'absentéisme (Magee et al., 2011), tandis que d'autres ne trouvent pas de lien significatif (Künn-Nelen, 2016). Giménez-Nadal et al. (2022) suggèrent qu'une augmentation de 1% du temps de trajet quotidien pourrait entraîner une hausse de 0,018% de l'absentéisme chez les hommes et de 0,027% chez les femmes aux États-Unis. Goerke et Lorenz (2017) concluent que les employés aux longs trajets sont 20% plus absents que ceux avec peu ou pas de trajet.

«Il est essentiel de considérer des variations exogènes, imprévues et à court terme.»

De nombreuses études s'appuient sur des analyses descriptives, limitant la profondeur de compréhension de la complexité entourant les décisions individuelles d'absentéisme. Quand des études tentent d'évaluer l'impact causal des modifications du temps de trajet sur un individu, elles privilégient souvent des changements à longue échéance, comme les relocalisations d'entreprises. Or, ces ajustements, qui évoluent lentement et ont un effet pérenne, risquent de ne pas être interprétés par les travailleurs comme des variables indépendantes, mais comme des facteurs influençant d'autres décisions futures. Ainsi, pour une analyse plus précise de la relation entre temps de trajet et absentéisme, il est essentiel de considérer des variations exogènes, imprévues et à court terme. Cette approche vise à isoler et à étudier l'influence directe du temps de trajet, tout en atténuant l'effet modérateur des choix de travail et de résidence.

Fondement théorique

Dans l'architecture de nos modèles économiques, une équation se manifeste, trompeusement simple en surface, mais avec des implications profondément ancrées. Prenons l'exemple d'un individu guidé par le principe d'optimiser son utilité – un concept économique équivalent au bien-être. Dans son parcours, cet individu trouve un équilibre entre sa consommation C , qui rehausse son utilité, et son temps de trajet T , qui limite son temps libre et modère cette même utilité. Guidé par une rationalité mathématique, il aspire à maximiser son utilité, le menant à résider en X et à travailler en Y .

Face à une perturbation imprévue, comme une extension de son temps de trajet T , l'équilibre préexistant est déstabilisé. Confronté à ce coût implicite supplémentaire, l'utilité de l'individu diminue. Si ajuster son lieu de résidence ou de travail s'avère complexe à court terme, l'individu pour-

rait opter pour l'absentéisme afin de retrouver un équilibre jugé optimal. Cette tendance à l'absentéisme pourrait être une réponse délibérée, ou le reflet d'une fatigue engendrée par ce trajet prolongé, établissant un lien palpable entre économie et santé.

Réponse scientifique dans le paysage luxembourgeois

Avec le Pr Van Kerm, nous avons exploré en profondeur le rapport entre le temps de trajet et l'absentéisme en nous appuyant sur une situation unique au Luxembourg. Notre étude tire parti d'une «expérience naturelle» engendrée par d'importants travaux routiers sur la E411, reliant Arlon à Sterpenich, entre 2018 et 2019. Initiés par la Région Wallonne, ces travaux avaient pour objectif d'ajouter une voie dédiée, en grande partie, au covoiturage. Toutefois, l'initiative a suscité des réserves, surtout en raison de la coordination insuffisante avec les autorités luxembourgeoises, provoquant ainsi des congestions notables à la frontière et rallongeant le trajet quotidien de 20 minutes en moyenne.

Nous avons défini le groupe de traitement comme étant les individus résidant dans les municipalités belges entourant l'autoroute E411, avant les travaux de septembre 2018. Deux groupes de contrôle ont été identi-

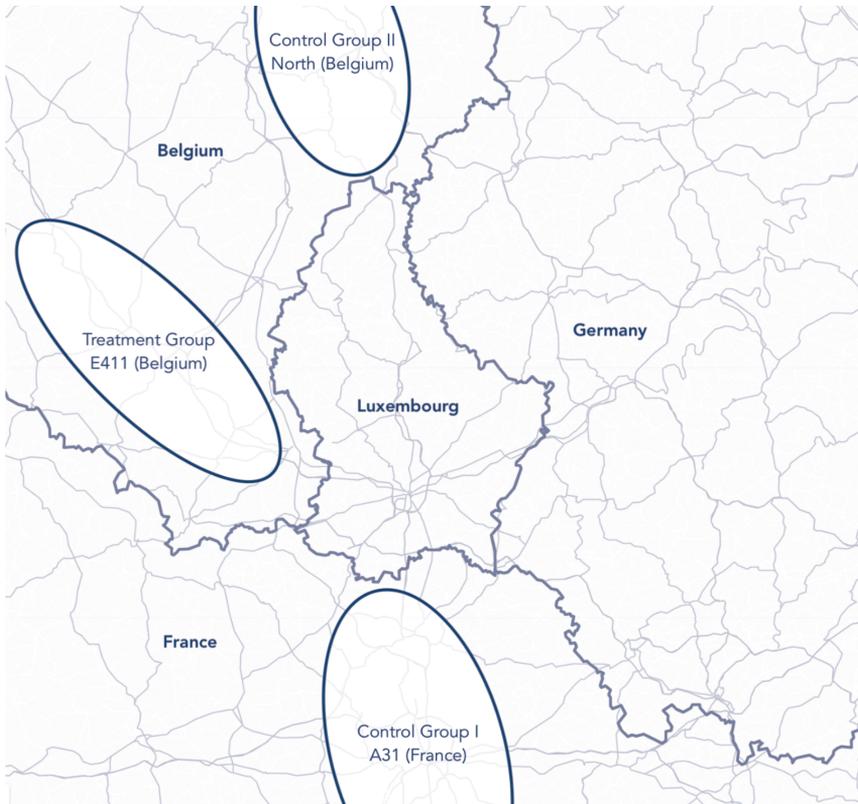
fiés: le premier, composé d'employés résidant en France le long de l'autoroute A31 (Groupe de Contrôle I); et le second, d'employés résidant en Belgique mais plus au nord, à l'écart des travaux de la E411 (Groupe de Contrôle II).

Il est essentiel de noter que les groupes de Traitement et de Contrôle I présentent des conditions de trajet semblables, résidant tous deux à proximité de grandes voies d'accès et pénétrant au Luxembourg à une distance similaire de la ville de Luxembourg. De surcroît, les travailleurs transfrontaliers français et belges présentent des similitudes marquées, que ce soit linguistiquement, professionnellement ou culturellement. Ces constatations sont corroborées par nos données.

Atouts

Le Luxembourg, avec son contexte unique, offre une multitude d'avantages pour une étude statistique pertinente. D'une part, c'est le cadre spécifique du pays qui le rend si propice à une analyse rigoureuse. Les contraintes liées à la taxation internationale et à la sécurité sociale limitent considérablement les options de télétravail. De plus, le réseau de transport public et routier, de nature transnationale, est historiquement moins étendu que les réseaux internes de





la plupart des pays. Cela restreint les alternatives pour les trajets domicile-travail. Enfin, soulignons que les travaux menés du côté belge de la frontière ont été réalisés sans coordination avec le Luxembourg, n’offrant aucune perspective d’amélioration des temps de trajet à long terme.

D’autre part, la législation luxembourgeoise apporte d’autres éléments distinctifs à notre étude. En effet, le cadre juridique du pays encourage une approche flexible des absences tout en offrant une protection à la fois pour l’employeur et l’employé. Nos analyses s’appuient sur les données précises fournies par la Caisse nationale de santé. Par exemple, un employé peut s’absenter pour maladie ou blessure pendant deux jours consécutifs sans certificat médical, à condi-

tion d’en informer son employeur dès le premier jour – lui-même incité économiquement à déclarer systématiquement les absences. De même, les congés pour raisons familiales peuvent être exploités par certains travailleurs, car les employeurs n’ont ni le droit ni les moyens de vérifier l’authenticité des raisons avancées.

La puissance des données au coeur de l’analyse

L’efficacité de notre étude repose sur deux piliers majeurs. D’abord, les travaux routiers, s’étendant sur une période de sept mois, ont eu un impact conséquent sur l’ensemble des travailleurs frontaliers empruntant cette voie. Ensuite, il est à noter que ces modifications n’ont pas engendré de réductions durables du temps de

trajet via des améliorations structurelles, comme une fluidité accrue du trafic post-travaux. Par conséquent, il est peu probable que les travailleurs aient modifié leur lieu de résidence en réponse à ces travaux.

Pour étayer notre recherche, nous avons puisé dans les données administratives pseudonymisées des travailleurs frontaliers belges et français, couvrant la période de 2015 à 2019. Ces précieuses informations, issues de la *Luxembourg Microdata Platform on Labour and Social Protection* (fournie par l’Inspection générale de la sécurité sociale), englobent des détails tels que le lieu de résidence, l’emploi occupé, les détails de l’employeur, ainsi que la composition familiale et économique des individus. En garantissant la confidentialité de chaque participant, ces données fusionnent des renseignements provenant du Centre commun de la sécurité sociale, de l’Agence pour le développement de l’emploi, et de la Caisse nationale de santé. Une véritable pépite d’informations au service de l’avancement scientifique!

Des résultats nuancés

La perturbation causée par les travaux de l’autoroute E411 s’est traduite par une augmentation notable de l’absentéisme de 0,51 point de pourcentage parmi les navetteurs belges, en comparaison avec leurs homologues français. En termes relatifs, cela représente une croissance de 3,1% par rapport à un taux de référence de 16,43% enregistré en l’absence de tels désagréments. Cette tendance est particulièrement prononcée chez les hommes, les jeunes, les personnes âgées, les travailleurs effectuant des trajets dépassant 40 km, ainsi que parmi les travailleurs à haut revenu.

De façon intéressante, les recherches antérieures mettent en évidence un taux d’absentéisme plus élevé chez les femmes. Si nous observons cette

«La possibilité de prendre jusqu’à deux jours d’absence sans justification médicale pourrait encourager certains travailleurs à s’absenter pour des raisons illégitimes.»



différence globalement, en particulier chez les femmes avec enfants et en âge de procréer, nos résultats révèlent que les hommes semblent être davantage perturbés par les augmentations soudaines de temps de trajet. Cette divergence pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment les différences de distances parcourues par les deux genres, la flexibilité des arrangements de travail, ou d'autres particularités contextuelles.

La question fondamentale est alors de déterminer si l'augmentation observée des absences doit être imputée à de véritables problèmes de santé ou à une tendance accrue à éviter le tra-

vail en se déclarant malade. La possibilité de prendre jusqu'à deux jours d'absence sans justification médicale pourrait encourager certains travailleurs à s'absenter pour des raisons illégitimes. Nous observons que les absences pour raisons de santé ou familiales constituent la majorité des absences enregistrées à la suite de perturbations.

En revanche, les absences pour blessures ne semblent pas être influencées par les travaux routiers, malgré les risques occupationnels associés à la fatigue du temps de trajet. Une interprétation plausible est que les travailleurs pourraient déclarer faussement des absences pour maladie ou raisons

familiales afin d'éviter des trajets plus longs.

Nous avons également constaté que l'effet des travaux sur l'absentéisme est surtout manifeste lors des deux premiers jours d'absence autorisés. Au-delà, cet effet n'est pas statistiquement significatif. Cette observation a été corroborée par une série de tests et d'analyses placebo, renforçant la robustesse de nos conclusions.

En somme, ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte les répercussions des trajets sur la productivité et la santé des travailleurs, en particulier face aux défis de la congestion urbaine et du trafic routier. Ces découvertes devraient alimenter le débat actuel sur les avantages du télétravail comme solution pour aider les travailleurs à faire face à des perturbations imprévues et temporaires de leur temps de trajet; un sujet propulsé au premier plan par la pandémie de COVID-19.

Pour davantage d'informations sur l'étude et la méthodologie statistique employée, veuillez contacter *amaud.mertens-ext@liser.lu*. ■

Références :

- Gimenez-Nadal, J. I., Molina, J., & Velilla, J. (2022). Commuting time and sickness absence of US workers. *Empirica*, 49(3), 691–719.
- Goerke, L., & Lorenz, O. (2017). Commuting and sickness absence (SOEPpapers on Multidisciplinary Panel Data Research No. 946). DIW Berlin, The German Socio-Economic Panel (SOEP).
- Grinza, E., & Rycx, F. (2020). The impact of sickness absenteeism on firm productivity: New evidence from Belgian matched employer–employee panel data. *Industrial Relations: A Journal of Economy and Society*, 59(1), 150–194.
- Kahneman, D., Krueger, A. B., Schkade, D., Schwarz, N., & Stone, A. A. (2006). Would you be happier if you were richer? A focusing illusion. *science*, 312(5782), 1908–1910
- Künn-Nelen, A. (2016). Does commuting affect health? *Health economics*, 25(8), 984–1004.
- Magee, C., Stefanic, N., Caputi, P., & Iverson, D. (2011). Occupational factors and sick leave in Australian employees. *Journal of occupational and environmental medicine*, 53(6), 627–632.

Message à retenir

En exploitant les conséquences des travaux routiers, qui ont engendré des perturbations significatives mais éphémères sur le temps de trajet pour un grand nombre de travailleurs, et en utilisant des données précises et complètes sur les absences au travail, notre étude met en évidence une augmentation de l'absentéisme d'environ 0,51 point de pourcentage (soit 3,1%). Bien que cet effet soit statistiquement significatif, son ampleur reste modeste. Si des trajets prolongés peuvent avoir des conséquences sur la santé, nos données suggèrent que les travailleurs pourraient plutôt opter pour l'évitement du travail comme stratégie d'adaptation à de telles perturbations. Il est à noter que le certificat médical n'est exigé qu'à partir du troisième jour d'absence consécutif. L'étude révèle également que les travailleurs parcourant plus de 40 km sont les plus touchés. De plus, certaines disparités en fonction du genre et de l'âge se dégagent : les hommes et les personnes aux extrémités de la tranche d'âge active semblent être davantage affectés par les chocs de trajet.

LYSOMUCIL®

Lysomucil® élargit sa gamme en proposant désormais les comprimés à avaler de 600 mg x 30.

De plus, tous nos produits Lysomucil® sont toujours remboursés au Grand-Duché du Luxembourg.

Número national	Conditionnement	PP LUX TVA comprise	Remboursement
0693405	LYSOMUCIL 600 mg x 10 comprimés	6,18	40%
0693422	LYSOMUCIL 600 mg x 30 comprimés	12,54	40%
0277591	LYSOMUCIL 600 mg x 14 comprimés effervescents	7,75	40%
0187686	LYSOMUCIL 600 mg x 30 comprimés effervescents	10,59	40%
0277606	LYSOMUCIL 600 mg x 60 comprimés effervescents	14,30	40%
0265586	LYSOMUCIL 600 mg granulés pour solution buvable x 14 sachets	7,75	40%
0265605	LYSOMUCIL 600 mg granulés pour solution buvable x 30 sachets	10,59	40%
0277573	LYSOMUCIL 600 mg granulés pour solution buvable x 60 sachets	14,30	40%



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Lysomucil 600 mg comprimés effervescents Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable Lysomucil 600 mg comprimés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La substance active est l'acétylcystéine. Un comprimé effervescent, un sachet avec granulés pour solution buvable ou un comprimé contient 600 mg d'acétylcystéine. Lysomucil 600 mg comprimés effervescents contient par comprimé 20,0 mg d'aspartame. Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable contient par sachet 75,0 mg d'aspartame et 2025 mg de sorbitol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés effervescents. Granulés pour solution buvable (sachets). Comprimés. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** A. Bronchite chronique En cas de bronchite chronique (BPCO - Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive) se manifestant par une toux chronique, la formation de mucus et une augmentation progressive de la dyspnée et causée par une infection chronique des voies respiratoires et le stress oxydatif - avec maintien d'une fonction pulmonaire minimale, +/- 50 % de la valeur normale - un traitement à long terme avec l'acétylcystéine est indiqué pour diminuer le risque d'exacerbations et leur gravité. B. Mucoviscidose En cas de mucoviscidose, un traitement oral peut compléter le traitement par aérosol en raison de sa plus grande souplesse. C. Affections aiguës des voies respiratoires Proposé comme traitement symptomatique destiné à fluidifier les sécrétions muqueuses et mucopurulentes lors d'affections des voies respiratoires supérieures et inférieures. D. Traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie A. Bronchite chronique A partir de 7 ans: 600 mg par jour, en une prise: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour. B. Mucoviscidose A partir de 6 ans: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour. Les périodes de traitement peuvent être de quelques semaines, plusieurs mois, ou à vie et peuvent être interrompues par des périodes sans traitement, dont la durée dépend de l'état général du patient. C. Traitement d'affections aiguës des voies respiratoires A partir de 7 ans: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour. D. Traitement par voie orale d'une intoxication aiguë au paracétamol Des doses élevées sont utilisées pour combattre les effets hépatotoxiques des intoxications au paracétamol. Deux méthodes ont été validées: par voie intraveineuse et par voie orale. La préférence est donnée à un traitement par administration intraveineuse. Pour un traitement par voie orale, on utilisera de préférence Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable, en raison d'absence de sels de sodium dans la formule. En absence de cette forme pharmaceutique, on peut également utiliser Lysomucil 600 mg comprimés effervescents comme antidiote en cas de surdosage de paracétamol. Par la forme, les comprimés Lysomucil 600 mg ne conviennent pas à un usage immédiat pour le traitement d'une intoxication au paracétamol. Un traitement oral peut également être administré comme traitement de suite après une première dose d'attaque intraveineuse d'acétylcystéine. Pour un traitement oral entretenu en ligne de compte les patients coopérants dont on ne s'attend pas à ce qu'ils perdent conscience. Faire vomir le patient ou pratiquer un lavage gastrique si l'ingestion est récente. Ne pas administrer de charbon de bois activé; cela peut réduire l'efficacité de l'acétylcystéine administrée par voie orale. Si il ressort de l'anamnèse que la dose éventuellement prise est supérieure à 8 g (adulte) ou 150 mg/kg (enfant) ou s'il existe un risque d'affection hépatique préexistante (alcoolisme chronique ou médicaments inducteurs des enzymes hépatiques), il faut immédiatement instaurer un traitement par acétylcystéine sans attendre les résultats de l'analyse (voir posologie ci-dessous). Réaliser un dosage du paracétamol au moins 4 heures après la prise. Si la concentration plasmatique figure sous un seuil où il n'y a pas de risque d'atteinte hépatique, le traitement par acétylcystéine peut être arrêté. Posologie de l'acétylcystéine per os: Dose initiale: 140 mg/kg de poids corporel. Dose d'entretien: administrer 70 mg/kg de poids corporel toutes les 4 heures, pour un total de 17 doses. Si le patient vomit dans l'heure qui suit l'administration d'acétylcystéine, cette dose doit être répétée. Attention: en cas de vomissements importants, on accordera la préférence à l'administration intraveineuse d'acétylcystéine (dose initiale: 150 mg/kg dans 250 ml de glucose à 5%, à administrer en 60 minutes). Note: le traitement est de préférence entrepris dans les 10 heures qui suivent l'intoxication, en association avec les mesures thérapeutiques suivantes: contrôle de la concentration plasmatique de paracétamol, lavage gastrique, combat de l'acidose, maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, administration de vitamine K ou de plasma frais, correction de l'hyperglycémie. L'acétylcystéine diminue le danger de dégradation du foie lorsqu'elle est administrée dans les 10 heures qui suivent la prise d'une dose toxique de paracétamol. Des études récentes ont montré qu'en cas d'administration tardive (à partir de 16 heures après l'intoxication), il existait encore un effet protecteur possible. Egalement, en cas de grave intoxication, avec nécrose hépatique fulminante, l'administration tardive d'acétylcystéine peut faire diminuer la mortalité. Voir également la rubrique 5.1 du RCP. Mode d'administration 1. EN GENERAL Comprimés effervescents, sachets (granulés pour solution buvable): Dissoudre la quantité nécessaire dans un demi-verre d'eau ou une autre boisson non alcoolisée (p.ex. jus de fruits). On obtient ainsi une préparation d'un goût agréable qui peut être prise telle quelle. Les sachets qui ont déjà été utilisés partiellement peuvent être conservés jusqu'à la prochaine prise (il est recommandé d'utiliser l'autre partie endéans les 24 h). Le produit une fois dissout doit être utilisé immédiatement. La présence éventuelle d'une odeur de soufre à l'ouverture de l'emballage n'indique pas une altération du produit mais est propre à la substance active. Comprimés: Avaler le comprimé avec un demi-verre d'eau. Le comprimé ne peut pas être croqué. 2. MODE D'EMPLOI EN CAS D'INTOXICATION AU PARACETAMOL (Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable (sachets)) La dose peut être administrée par voie orale ou au moyen d'une sonde (en plastique) nasogastrique ou naso-intestinale. La dose doit être dissoute dans une quantité suffisante d'eau, c'est-à-dire au moins 10 ml d'eau par sachet, avec une quantité maximale de 300 ml. Aucune inter-

poids corporel (kg) ->	Dose initiale: 140 mg/kg						poids corporel (kg) ->	Dose d'entretien: 70 mg/kg (toutes les 4 heures, 17 doses au total)					
	12	20	40	60	80	100		12	20	40	60	80	100
acétylcystéine (g)	1,68	2,8	5,6	8,4	11,2	14	dose d'acétylcystéine (g)	0,84	1,4	2,8	4,2	5,6	7
= nombre de sachets de Lysomucil 600 mg	3	5	9	14	19	23	= nombre de sachets de Lysomucil 600 mg	1,5	2,5	5	7	9	12

action avec des aliments n'a été rapportée; aucune différence n'a été établie entre l'administration du produit avant ou après le repas. **4.3 Contre-indications** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 2 ans. Il n'y a pas de contre-indications au traitement d'un surdosage de paracétamol par acétylcystéine. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration orale d'acétylcystéine sont de type gastro-intestinaux. Des réactions d'hypersensibilité, notamment choc anaphylactique, réaction anaphylactique /anaphylactoïde, bronchospasme, angio-oedème, érythème et prurit, ont été signalées moins fréquemment. Tableau des effets indésirables Les effets indésirables sont listés ci-après par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (> 1/10); fréquent (> 1/100, < 1/10); peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100); rare (> 1/10.000, < 1/1.000), très rare (< 1/10.000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Description d'effets indésirables rares Dans de très rares cas, des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été signalées, ayant un lien temporel avec l'administration d'acétylcystéine. Dans la plupart des cas, au moins un médicament suspect a pu être identifié. Il est donc recommandé, en cas de nouvelles modifications de la peau ou des muqueuses, de solliciter immédiatement une aide médicale et d'arrêter sur-le-champ le traitement par acétylcystéine. Une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine a été confirmée dans plusieurs études. La signification clinique n'a pas encore été déterminée. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Avenue Galilée, 5/03 1210 Bruxelles Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou Site internet: www.notifierunefetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy-Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail: crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Zambon S.A. Avenue Bourgmeistre E. Demunter 3 1090 Bruxelles **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Lysomucil 600 mg comprimés effervescents : BE 150202 Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable : BE 196262 Lysomucil 600 mg comprimés : BE 279422 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation: 10/2021 **CONDITIONS DE DELIVRANCE** : Médicament non soumis à prescription médicale.

Tableau des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables			
	Peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100)	Rare (> 1/10.000, < 1/1.000)	Très rare (< 1/10.000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité		Choc anaphylactique, réaction anaphylactique /anaphylactoïde	
Affections du système nerveux	Maux de tête			
Troubles de l'équilibre et de l'audition	Acouphène		Vertiges	
Affections cardiaques	Tachycardie			
Affections vasculaires			Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Spasmes bronchiques, dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Vomissements, diarrhée, stomatite, douleurs abdominales, nausées	Dyspepsie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, érythème, angio-oedème, prurit			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie			Œdème de la face
Investigations	Tension artérielle diminuée			



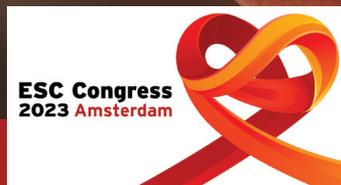
AXURA® 20 mg 1x par jour

**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^e 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 hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des 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.





SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

Conférence post-ESC 2023: les hot topics avec le concours de la SLC

L'édition 2023 du congrès de l'ESC (European Society of Cardiology) aura réuni à Amsterdam près de 30.000 participants originaires de 175 pays dont 24.000 en présentiel et 6.000 online, 4.500 orateurs et un total de 3.750 abstracts. Pour ceux qui ne pouvaient être présents ou connectés, une conférence post-ESC a été organisée à Luxembourg le 27 septembre à l'initiative de la Société luxembourgeoise de Cardiologie (SLC) avec le concours des Drs C. Banu, L. Visser, P. Degrell et J. Heger. Au sommaire, une mise à jour des recommandations sur l'insuffisance cardiaque, les nouveautés dans l'HTA et les anticoagulants et valves et en cardiologie interventionnelle, le bénéfice de l'ECMO dans l'infarctus du myocarde compliqué d'un choc cardiogénique.

Dr C. Biéva

L'interview du Dr Cristiana Banu, Présidente de la SLC

Pourquoi un post-ESC?

Ce congrès est un grand moment de la spécialité, «the place to be», pour se tenir au courant des nouvelles recommandations, des innovations thérapeutiques mais aussi pour échanger avec des collègues. Pour tous ceux qui ne pouvaient être présents ou connectés, il était important d'organiser cette soirée qui est un succès par le nombre de participants.

Comment ont été choisis les sujets?

C'est le choix du comité de la SLC qui a tenu compte des évolutions les plus marquantes, dans l'insuffisance car-

diaque avec la place des inhibiteurs des SGLT2, l'HTA avec de nouvelles molécules qui pourraient changer la pratique quotidienne avec les petits ARN interférents dirigés contre PCSK9 en prévention cardiovasculaire.

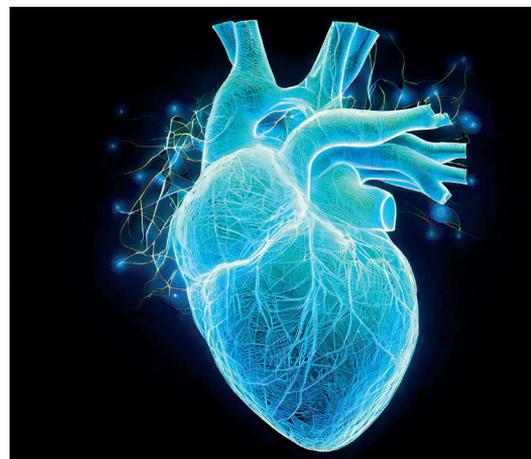
Quel est votre coup de cœur?

Un parmi d'autres est le message de l'étude FRAIL qui nous apprend que substituer un AVK par un DOAC chez un patient âgé bien suivi par son INR et son TTR, n'est pas nécessairement une bonne idée.

C'est un message important qui va à l'encontre des idées véhiculées. ■



Insuffisance cardiaque: les recommandations ESC 2021 déjà actualisées



A peine 2 ans après leur publication, l'ESC a jugé indispensable d'actualiser les recommandations 2021 pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) en raison de la publication d'études qui changent la pratique quotidienne. La nouveauté est la place prépondérante qu'occupent désormais les inhibiteurs des SGLT2 dans l'IC, quelle que soit la FEVG, pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès cardiovasculaire.

Dans l'étude EMPEROR-Preserved (5.988 patients, FE moyenne: 54%) d'une durée de 26 mois, l'empagliflozine réduit de 21% le critère principal, un composite des décès cardiovasculaires et hospitalisations pour IC et de 27% les hospitalisations pour IC. Le bénéfice s'observe pour une FE entre 40% et 50% ou entre 50% et 60%. Dans l'étude DELIVER (6.263 patients, FEp-FEmr), la dapagliflozine réduit de 18% le risque de décès CV ou d'aggravation de l'IC par rapport au placebo (16,4% vs 19,5%, HR=0,82, p < 0.001), que la FEVG soit < ou > 60%. La dapagliflozine diminue les hospitalisations pour IC et les décès CV (RR = 0,77).

Prévention de l'IC en cas de diabète/insuffisance rénale

Dans l'étude DAPA-CKD (4.304 patients insuffisants rénaux, DFG \geq 25 et \leq 75 mL/min/1,73m²), on observe 197 événements avec la dapagliflozine contre 312 avec placebo soit une réduction de risque relatif de 39% (p=0,000000028) correspondant à un NNT de 19. La dapagliflozine réduit de 44% le risque de dégradation de la fonction rénale et la mortalité (p<0.0001). Dans EMPA-KIDNEY, l'empagliflozine réduit de 28% le critère principal composite incluant la progression de la maladie rénale ou le décès cardiovasculaire par rapport au placebo (13,1% contre 16,9%; HR 0,72; IC à 95% 0,64-0,82 et de 14% le

Recommendation	Class ^a	Level ^b
An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cThis recommendation is based on the reduction of the primary composite endpoint used in the EMPEROR-Preserved and DELIVER trials and in a meta-analysis. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalizations and no reduction in CV death.

© ESC 2023

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with T2DM and CKD, ^c SGLT2 inhibitors (dapagliflozin or empagliflozin) are recommended to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{5,7,35}	I	A
In patients with T2DM and CKD, ^c finerenone is recommended to reduce the risk of HF hospitalization. ^{10,11,34,40}	I	A

CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2; T2DM, type 2 diabetes mellitus.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cCKD was defined as follows: an eGFR 25–75 mL/min/1.73 m² and a urinary albumin-to-creatinine ratio \geq 200–5000 mg/g in DAPA-CKD;⁵ an eGFR 20–45 mL/min/1.73 m² or an eGFR 45–90 mL/min/1.73 m² with a urinary albumin-to-creatinine ratio \geq 200 mg/g in EMPA-KIDNEY;⁷ an eGFR 25–60 mL/min/1.73 m², a urinary albumin-to-creatinine ratio 30–300 mg/g, and diabetic retinopathy, or an eGFR 25–75 mL/min/1.73 m² and a urinary albumin-to-creatinine ratio 300–5000 mg/g, in FIDELIO-DKD;¹⁰ and an eGFR 25–90 mL/min/1.73 m² and a urinary albumin-to-creatinine ratio 30 to <300 mg/g, or an eGFR >60 mL/min/1.73 m² and a urinary albumin-to-creatinine ratio 300–5000 mg/g, in FIGARO-DKD.¹¹

© ESC 2023

risque d'hospitalisation toutes causes mais sans effet significatif sur la mortalité de toutes causes. Selon l'étude FI-

DELIO-DKD, la finirénone, est recommandée (classe I niveau A) pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC. ■



Hypertension artérielle: une (r)évolution à l'horizon

Le traitement de l'HTA repose aujourd'hui sur les diurétiques, les IEC ou sartans, les antagonistes calciques et les bêta-bloquants. C'est le résultat d'une bonne cinquantaine d'années de recherche et d'essais cliniques. Aujourd'hui une (r)évolution se profile à l'horizon avec l'arrivée d'antagonistes oraux des récepteurs A et B de l'endothéline, d'inhibiteurs de l'aldostérone synthase et des petits ARN interférents par voie SC. A cela s'ajoute le retour de la dénervation rénale. En filigrane, c'est toute la problématique de l'adhérence aux traitements actuels qui devrait être résolue.

Nouveautés médicamenteuses

L'aprocitentan, un antagoniste oral des récepteurs A et B de l'endothéline, est évalué chez des patients avec une PAS ≥ 140 mmHg malgré un traitement de fond optimisé comportant 3 médicaments antihypertenseurs dont un diurétique. A 4 semaines, la réduction de PAS atteint 15,3 mmHg sous 12,5 mg d'aprocitentan versus 11,5 mmHg

sous placebo ($p = 0,0046$). La réduction semble plus importante chez les patients âgés (≥ 75 ans) et ceux ayant une macro-albuminurie ou un DEG estimé < 60 mL/1,73 m².

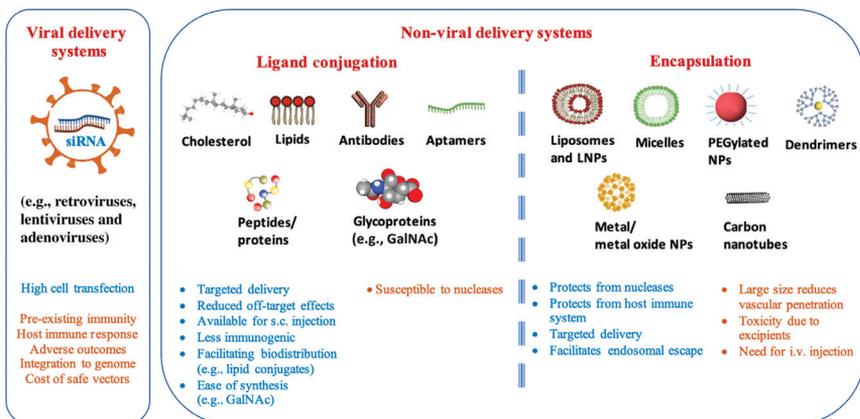
Le baxdrostat, un inhibiteur de l'aldostérone synthase, est intéressant par sa sélectivité qui fait que l'effet est limité à l'inhibition de la synthèse de l'aldostérone sans interférence avec la synthèse du cortisol. Dans une étude de phase II, 248 patients avec une

HTA résistante et une PA $\geq 130/80$ mmHg, ont été traités par baxdrostat ou placebo pendant 12 semaines. Les diminutions de la PAS étaient doses dépendantes (20,3 mmHg sous 2 mg, 12,1 mmHg sous 0,5 mg) versus -9,4 mmHg sous placebo. Ces résultats s'obtiennent dans un contexte de tolérance acceptable.

Le zilebesiran, un petit ARN interférent, pourrait bien être une future révolution dans le traitement de l'HTA. Ce sont des molécules d'ARN double-brin (21 à 23 nucléotides) qui empêchent l'expression d'un gène spécifique en se liant à la séquence complémentaire de l'ARN messager (ARNm) du gène en question. Dans une étude de phase 1, chez 107 patients hypertendus avec une PAS entre 130 et 165 mmHg, des doses ≥ 200 mg sont associées à une baisse de la PAS > 10 mmHg et de la PAD > 5 mmHg dès la semaine 8 et jusqu'à la semaine 24.

Dénervation rénale: le retour

Jusqu'en 2016, la dénervation rénale (DR) donnait des résultats hétérogènes. Aujourd'hui avec les nouveaux cathéters, plusieurs études ont montré son bénéfice dans toutes les formes d'HTA modérées à sévères et résistantes à une trithérapie antihypertensive et ce avec une bonne sécurité d'emploi. Une imagerie préalable des artères rénales par angioscanner ou angio-IRM est nécessaire. L'indication est une HTA résistante au traitement, non contrôlée selon les critères suivants: une PA en consultation $\geq 140 / \geq 90$ mmHg malgré un traitement par ≥ 3 médicaments antihypertenseurs, confirmée par une PAS moyenne ≥ 130 mmHg en MAPA sur 24 heures ou une PAS moyenne ≥ 135 mmHg en MAPA diurne, un DFG estimé ≥ 40 ml/min/1,73 m². La décision de choisir la DR doit tenir compte du risque CV global du patient (SCORE2 et SCORE 2-sujets âgées), de l'atteinte des organes cibles et des complications CV. Le choix est une décision partagée avec le patient La recommandation est de classe IIb. ■



Fibrillation auriculaire: l'étude FRAIL-AF, la surprise

L'étude FRAIL-AF est la première à évaluer le bénéfice d'une substitution des anti-vitamines K (AVK) par des anticoagulants oraux d'action directe (AOD) chez les patients âgés vulnérables, atteints de fibrillation auriculaire (FA) avec un INR équilibré. Le jeu en vaut-il la chandelle?

Dans les recommandations ESC, les AOD sont préférés aux AVK pour la prévention thrombo-embolique.

Concernant les patients en FA déjà traités par AVK, en l'absence de c/i, il est recommandé de passer aux AOD notamment si les INR ne sont pas appropriés¹ malgré une bonne observance. Toutefois, les patients âgés fragiles sont peu représentés dans les études, avec peu de comparaisons entre AVK et AOD, laissant le clinicien démuni.

Substitution ou poursuite du traitement

L'étude¹ randomisée, dite de supériorité, multicentrique, a inclus entre janvier 2018 et avril 2022, 1.330 patients (âge moyen: 83 ans, CHA2DS2-Vasc moyen: 4).

Ils ont été randomisés en 2 groupes selon qu'ils substituaient (groupe SUB) ou poursuivaient (groupe POUR)

les AVK. Les patients du groupe SUB ont présenté plus de complications hémorragiques majeures ou mineures que le groupe POUR (HR = 1,69, p = 0,001).

Les critères de jugement secondaires ne montraient pas de différence significative entre les 2 groupes avec 16 événements thrombo-emboliques dans le groupe SUB vs 13 dans le groupe POUR (HR = 1,26) et 44 décès de toutes causes dans le groupe SUB vs 46 dans le groupe POUR (HR = 0,96)

L'étude arrêtée pour futilité

L'étude a été arrêtée pour futilité suite à une analyse intermédiaire prévue dans le protocole.

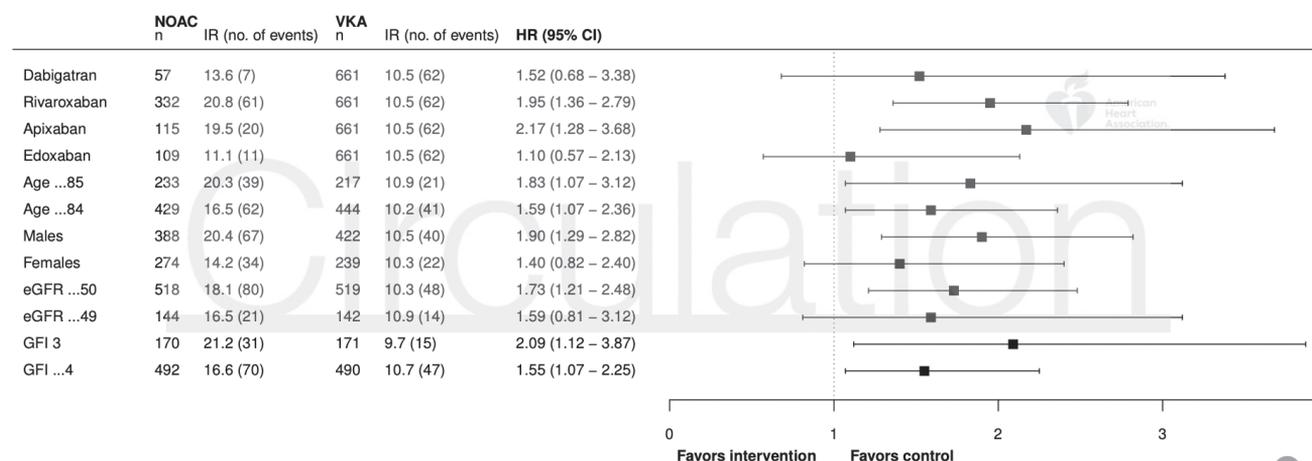
Les résultats montrent que les patients âgés sous AVK avec un INR et un TTR appropriés peuvent être maintenus sous AVK sauf c/i majeure. Le résultat ne semble pas lié au contrôle



de l'INR au vu d'un TTR compris entre 65% et 74%. Un plus grand nombre de complications hémorragiques chez les patients du groupe SUB n'est pas contrebalancé par un plus faible taux de complications thrombo-emboliques.

C'est un message important pour cette population âgée, fragile, polymédiquée et peu étudiée dans la littérature. ■

Référence:
1. Van Gelder C, et al. ESC 2023.



La seule désensibilisation (ITA) aux pollens de bétulacées enregistrée et remboursée au Luxembourg



ITULAZAX® est enregistré au GD Luxembourg et remboursé sans condition à 80% par la CNS Prix public (TVAC) ITULAZAX® 30 co: 163,47€

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance complémentaire, ce qui permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de santé sont priés de déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 de la notice pour la façon de signaler les effets indésirables.

Forme pharmaceutique et composition: Itulazax est un lyophilisat sublingual utilisé dans le cadre d'une immunothérapie allergénique spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) de pollen de bouleau blanc (*Betula verrucosa*) 12 SQ-Bet dans un lyophilisat sublingual. **Indication thérapeutique:** Itulazax est indiqué chez des patients adultes pour le traitement de la rhinite et/ou de la conjonctivite allergiques, modérées à sévères, déclenchées par des pollens provenant du groupe homologue du bouleau blanc. Itulazax est indiqué chez des patients présentant une histoire clinique de symptômes malgré l'utilisation d'une médication destinée à les alléger et un test positif de sensibilisation à un membre du groupe homologue du bouleau blanc (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques). **Posologie et mode d'administration:** La posologie recommandée chez les patients adultes est de 1 lyophilisat sublingual (12 SQ-Bet) par jour. Le traitement par Itulazax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies. Afin de pouvoir évaluer d'éventuels effets indésirables et d'établir le traitement à administrer, la première prise de lyophilisat sublingual sera effectuée sous surveillance médicale et le patient sera surveillé pendant au moins une demi-heure. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliments ni de boissons dans les 5 minutes qui suivent. **Effets cliniques:** L'effet clinique durant la saison des pollens d'arbres (groupe homologue du bouleau blanc) a été démontré lorsque le traitement est instauré au moins 16 semaines avant le début présumé de la saison des pollens d'arbres (groupe homologue du bouleau blanc) et est maintenu tout au long de la saison. Les directives internationales font référence à une période de traitement de 3 ans dans le cas d'une immunothérapie allergénique afin d'atteindre une modification de l'évolution

de la maladie. L'efficacité à long terme n'a pas encore été établie. L'expérience clinique concernant Itulazax chez des enfants âgés de 12 à 17 ans est limitée. L'innocuité et l'efficacité d'Itulazax chez des enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Itulazax n'est pas destiné à être administré à des patients de moins de 18 ans. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'un des excipients, un VEF1 <70% de la valeur théorique lors de l'instauration du traitement, maladies auto-immunes systémiques actives, défaillances du système immunitaire, des déficits immunitaires ou une immunodépression ou maladie néoplasique maligne, avec pertinence actuelle de la maladie. Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme ou un asthme non contrôlé au cours des 3 derniers mois précédant l'instauration du traitement. Patients présentant une inflammation buccale aiguë sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi:** Pour les patients présentant une aggravation de l'asthme, souffrant d'une inflammation buccale sévère, de plaies dans la bouche, ou après une chirurgie bucco-dentaire, y compris une extraction dentaire, ou la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Itulazax sera différée ou le traitement en cours devra être temporairement interrompu afin de permettre la guérison de la cavité buccale. L'instauration d'un traitement par Itulazax chez des patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique à une immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée contre les pollens d'arbres doit être envisagée avec précaution et en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue des réactions potentielles. Les patients présentant une cardiopathie peuvent être exposés à un risque plus important en cas de réactions allergiques systémiques sévères. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune donnée. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque. Ne pas commencer le traitement pendant la grossesse. **Effets secondaires:** Les patients traités par

Itulazax doivent essentiellement s'attendre à des réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, disparaissant dans les quelques mois (dans de nombreux cas après une semaine ou deux). Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 10 minutes suivant la prise d'Itulazax, chaque jour et s'apaisent dans l'heure. Des réactions allergiques plus sévères peuvent apparaître. Des réactions allergiques locales se sont manifestées au niveau du système respiratoire supérieur ou au niveau gastro-intestinal. Un prurit buccal a été signalé chez 39% des patients, une irritation de la gorge chez 29% d'entre eux et un prurit de la langue chez 13% d'entre eux. Des réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques, sont des risques connus chez les patients à qui une immunothérapie allergénique est administrée et sont considérées comme un effet de classe. Les symptômes du syndrome oral peuvent survenir avec la consommation de certains légumes crus, fruits ou noix. Le traitement par Itulazax peut aggraver les symptômes du syndrome oral préexistant et certains nouveaux cas de syndrome oral ont été rapportés. **Surdosage:** Lors d'une étude de phase I, des sujets adultes souffrant de rhinite et/ou de conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de bouleau blanc, ont été exposés à des doses allant jusqu'à 24 SQ-Bet. Chez les adolescents, il n'y a pas de donnée disponible relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-Bet. **Adjuvants:** Gélatine (de poisson), mannite, hydroxyde de sodium. **Conservation:** 3 ans. **Contenu de l'emballage:** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 90 comprimés. **Titulaire de l'AMM:** ALK Abelló A/S Danemark. **Numéro BE:** 543626. **Mode de délivrance:** sur prescription médicale. Informations complètes du produit; Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, info@alk.net



Fibrillation AHRE et anticoagulation: rien ne sert de se précipiter!

L'étude NOAH-AFNET 6 s'interroge sur la balance bénéfique/risque d'une anticoagulation orale chez des patients présentant des épisodes de tachycardies atriales détectées par défibrillateur ou stimulateur mais qui ne sont pas documentés par un ECG. Chez ces patients, l'anticoagulation peut prévenir le risque d'AVC mais peut aussi augmenter le risque de saignements majeurs. Pourtant beaucoup de cliniciens anticoagulent ces patients par précaution et en l'absence de recommandations ESC ou d'études cliniques randomisées. Est-ce une bonne ou une mauvaise idée? La réponse dans l'étude NOAH-AFNET 6 présentée par le Pr Kirchhof (Hambourg).

Une fibrillation auriculaire (FA) est souvent détectée lors d'un premier épisode d'AVC, ce qui plaide pour une anticoagulation orale. Mais de 10% à 30% des patients présentent des épisodes courts et rares de FA à fréquence élevée (AHRE) qui sont détectés par des dispositifs implantés (défibrillateurs, pacemaker, enregistreurs à boucles). Ces épisodes ressemblent très fort à une FA si ce n'est qu'ils sont courts et rares. Le risque d'AVC est présent mais moindre que dans une FA documentée par un ECG. Faut-il ou non anticoaguler ces patients considérant le risque de saignements? Les recommandations ESC y sont favorables au cas par cas. Les essais cliniques randomisés manquent pour se faire une opinion. Pourtant, beaucoup de cliniciens anticoagulent ces patients. Est-ce une bonne ou une

mauvaise idée? Que nous enseigne l'étude NOAH-AFNET 6?

Une cohorte bien représentative

L'étude¹ NOAH-AFNET a inclus 2.538 patients ayant présenté des épisodes de AHRE d'une durée ≥ 6 minutes détectés par des dispositifs implantables, avec une fréquence auriculaire ≥ 170 bpm. Les patients ont un âge moyen de 77 ans (deux tiers > 75 ans) avec au moins un facteur de risque d'AVC supplémentaire (insuffisance cardiaque, diabète, AIT/AVC antérieur, maladie vasculaire, âge ≥ 75 ans). Le score CHA2DS2-VASc médian est de 4 et 97% ont présenté des AHRE avec des fréquences auriculaires > 200 bpm pour une durée médiane de 2 heures 50 minutes. La majori-

té des patients avait un pacemaker (80,1%) et 54% était sous aspirine à la randomisation. Ils ont été randomisés pour recevoir une anticoagulation par AOD ($n = 1.270$) ou un placebo ($n = 1.266$).

Une balance bénéfique/risque défavorable

L'étude a été arrêtée prématurément avec un suivi médian de 21 mois. Le critère primaire est rencontré chez 3,3%/an des patients sous AOD versus 4%/an sous placebo (HR = 0,85, $p = 0,15$, non significatif). Le taux d'AVC est faible dans les 2 groupes (0,9% sous AOD vs 1,1%). En termes de sécurité d'emploi, les saignements majeurs ou les décès de toutes causes sont observés chez 5,9%/an des patients sous AOD vs 4,5%/an sans AOD (HR = 1,31, $p = 0,03$). Le HR pour les saignements majeurs sous AOD est de 2,10 ($p = 0,002$). Une fibrillation auriculaire a été diagnostiquée par ECG chez 18% des patients (8,7%/an sous DOAC vs 8,8%/an).

Rien ne sert de se précipiter

Chez les patients qui présentent des AHRE avec des facteurs de risque cliniques, une anticoagulation par un AOD à des doses approuvées n'a pas d'effet sur l'AVC, l'embolie systémique ou les décès. En revanche, le risque de saignements majeurs est accru. Finalement le taux d'AVC est très faible avec ou sans AOD. L'étude comporte des limitations comme la prise d'aspirine par 54% des patients sans anticoagulant, le fait aussi que l'étude n'a pas un pouvoir statistique suffisant pour éliminer un effet modéré de l'anticoagulation orale sur les événements cardiovasculaires. Pour le Pr Kirchhof, «ces patients avec AHRE ne doivent pas être mis sous AOD tant qu'une FA n'est pas documentée à l'ECG». ■

Référence:

1. Kirchhof P, et al. ESC 2023. <https://esc365.escardio.org/presentation/272137?query=Kirchhof>

Choc cardiogénique post-IM

L'étude ECLS-SHOCK évalue pour la première fois le bénéfice de la circulation extracorporelle dans l'infarctus du myocarde compliqué (IMC) d'un choc cardiogénique. Le rationnel est le taux de mortalité qui avoisine 50% à 1 mois et le fait que l'ECMO-VA s'est popularisée après l'étude IABP-SHOCK II. Un aperçu des données présentées par le Pr Holger Thiele (Allemagne).¹

Le choc cardiogénique reste la première cause de mortalité chez les patients hospitalisés pour un infarctus aigu du myocarde (IDM) avec un taux de 50% stable depuis 20 ans.

En parallèle, l'ECMO-VA a pris le dessus sur la contre-pulsion par ballonnet intra-aortique dégradée dans les recommandations après l'étude IABP-SHOCK II.

Pourquoi ne pas l'utiliser même si de petits essais cliniques randomisés (ECSS-SHOCK I, ECMO-CS) n'ont pas montré un bénéfice net? L'étude ECLS-SHOCK² a inclus 420

patients éligibles pour une revascularisation précoce, randomisés selon qu'ils bénéficiaient d'une ECMO ou d'un traitement médical optimal. La FEVG médiane est de 30%. Le taux de mortalité de toutes causes (critère primaire) atteint 47,8% chez les patients du groupe ECMO vs 49% chez les patients du groupe contrôle (HR=0,98, p=0,81).

L'analyse de sous-groupe ne montre pas de différences significatives en termes d'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), de présence d'un diabète, du type d'infarctus (NSTEMI vs STEMI), du genre. Le score SAPS-II est similaire dans les 2 groupes. Sur le plan de la

sécurité d'emploi, 23,4% des patients du groupe ECMO ont présenté des saignements modérés à sévères vs 9,6% dans le groupe contrôle (HR=2,44).

Pas d'effet sur la mortalité

L'ECMO-VA ne réduit pas la mortalité à 30 jours par rapport à un groupe contrôle dans l'IDM compliqué d'un choc cardiogénique, avec une revascularisation précoce programmée. En revanche, le taux de saignements modérés à sévères et de complications ischémiques périphériques est plus élevé sous ECMO. Ces données remettent en question les recommandations. Mais selon l'orateur, les patients ne sont pas sélectionnés, 38% présentaient des chocs de stades sévères E et 77% avaient présenté un ACR avant l'inclusion. De là à penser que l'ECMO n'est pas enterrée chez des patients bien sélectionnés... ■

Références:

- 1.Thiele H. ESC 2023
- 2.Thiele H, et al. N Engl J Med. 2023 Aug26;NEJMoa230722

Traitement de la régurgitation mitrale sévère

La réparation mitrale percutanée bord-à-bord (TEER) est moins invasive que la réparation traditionnelle de la valve mitrale. Elle est recommandée uniquement chez les patients présentant une régurgitation mitrale sévère et qui sont trop fragiles pour une chirurgie à cœur ouvert. Quel est le pronostic à long terme de ces patients? Les résultats d'une cohorte française incluant 4.320 patients.¹

La réparation mitrale percutanée bord-à-bord (TEER) est une option thérapeutique pour les patients souffrant d'insuffisance mitrale (IM) secondaire sévère. L'objectif est de réduire la mortalité cardiovasculaire, les OAP, la FA, l'implantation de PM, les AVC, les hémorragies sévères et les endocardites.

La cohorte a inclus 4.320 patients répartis en 2 groupes selon la procédure de correction de l'IM. La distinction était faite entre des IM primaires ou secondaires. Les patients avaient un

âge moyen de 76 ans et une coronaropathie dans 50% des cas. L'index moyen de co-morbidité de Charlson était de 4 et l'index moyen de fragilité était de 9.

Une mortalité moindre avec la TEER

Sur le long terme, l'incidence de décès de cause cardiovasculaire est plus faible dans le groupe TEER comparé au groupe chirurgie valvulaire mitrale isolée (IRR = 0,698). Si l'on analyse selon que l'IM est primaire ou secondaire, l'incidence de décès de cause

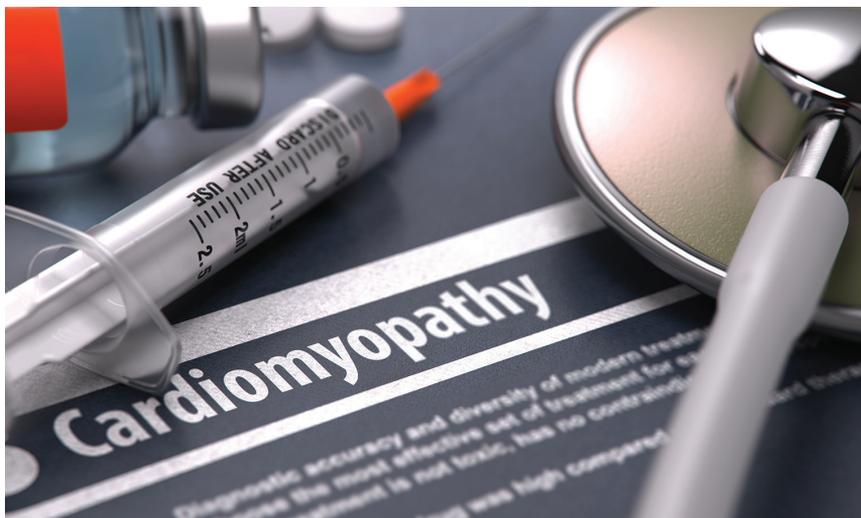
cardiovasculaire est plus faible dans le groupe TEER comparé au groupe chirurgie valvulaire mitrale isolée (IRR = 0,664) en cas d'IM secondaire. La différence n'est pas significative en cas d'IM primaire. Les patients d'âges ≥ 75 ans ou un EuroSCORE II ≥ 4 ont une incidence de décès cardiovasculaire plus faible après TEER vs chirurgie valvulaire mitrale isolée. L'incidence des OAP, des AVC ischémiques, de l'implantation de PM, d'hémorragies sévères et d'endocardites est aussi plus faible après TEER.

Une cohorte impressionnante

C'est la plus grande cohorte publiée à ce jour qui compare la TEER avec la chirurgie valvulaire mitrale isolée dans l'IM sévère. Hormis le caractère observationnel et la durée courte de suivi, les données confortent la place de la TEER dans cette indication. ■

Référence:

- 1.Deharo P, et al. ESC 2023. <https://esc365.escardo.org/presentation/272186>



Cardiomyopathies: les nouvelles recommandations ESC 2023

Les nouvelles recommandations incluent les cardiomyopathies de tous types, hypertrophiques, restrictives et la nouvelle entité des formes non dilatées du ventricule gauche. C'est la première fois qu'une approche holistique du patient est proposée de la prévention au traitement jusqu'aux aspects de vie quotidienne chez l'enfant, l'adulte et même la femme enceinte. Une place importante est réservée au diagnostic étiologique, à l'apport de l'IRM cardiaque et de la génétique. La communication¹ du Pr Elena Arbello (Barcelone).

Les recommandations² sur les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) revisitent la maladie dans sa globalité. Toutes les présentations cliniques sont abordées en insistant sur la nécessité de distinguer les formes sarcomériques des CMH secondaires. Le diagnostic est très codifié, incluant les antécédents du patient et de sa famille, l'examen clinique mais aussi une imagerie multimodale avec une caractérisation tissulaire par IRM cardiaque pour arriver en finale à stratifier le risque pour chaque phénotype de CMH.

La recherche d'une obstruction intra-ventriculaire gauche (> 30 mmHg), de repos et provoquée (épreuve de Valsalva) est cruciale pour choisir le traitement, médicamenteux ou chirurgical (réduction septale dans les formes sévères).

Les nouveautés

L'accent est mis sur les facteurs de risque cardiovasculaires souvent négligés. Un score de risque de mort subite à 5 ans est proposé avec les 4 facteurs ESC 2014 auxquels s'ajoutent un rehaussement tardif > 15% de la masse du ventricule gauche et une FEVG < 50%. Si un facteur est présent, l'implantation d'un défibrillateur doit être considérée (classe IIb). Deuxième innovation, la génétique avec une recommandation forte pour une enquête génétique approfondie chez le patient et apparentés assortie d'un conseil génétique. La découverte d'anomalies implique la mise en place de mesures préventives telles qu'un défibrillateur en présence par exemple d'une mutation sur le gène de la lamine A ou de desminopathies qui sont à très haut risque.

Une approche holistique du patient

Les recommandations abordent des aspects de vie quotidienne pour des adultes de tous âges, des enfants mais également des femmes enceintes ou en postpartum. Un exercice d'intensité modérée (environ 2,5 heures/semaine) est recommandé moyennant une évaluation préalable des risques qui prendra en compte les arythmies, le génotype/phénotype de cardiomyopathies légères et l'absence de symptômes ou de facteurs de risque qui peuvent être une contre-indication à la pratique de certains sports. A souligner qu'en présence d'un phénotype de cardiomyopathie légère, l'absence de symptômes et de facteurs de risque autorisent la pratique de sport de plus haute intensité.

Les traitements anciens et une nouveauté...

Le traitement repose sur les bêta-bloquants ou le vérapamil. En l'absence d'amélioration, une réduction septale est proposée, chirurgicale ou percutanée par alcoolisation septale. La nouveauté est l'arrivée du premier inhibiteur de la myosine cardiaque, le mavacamten, qui agit en diminuant le nombre de ponts actine-myosine et réduit la contractilité du myocarde, améliorant le gradient sous-valvulaire aortique, la qualité de vie et les symptômes.

La pathologie revisitée

Un document de 146 pages qui reprend toutes les formes de CMH, une approche multidisciplinaire qui enrôle tous les acteurs, le cardiologue, l'anatomopathologiste, le dermatologue, le gastro-entérologue, le radiologue, les infirmières mais également le généticien. Bonne lecture! ■

Références:

1. Arbello E, et al. <https://esc365.escardio.org/presentation/260612?query=Arbelo>
2. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiomyopathy-Guidelines>

▼ DENOMINATION DU MEDICAMENT : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient : **Xarelto 2,5 mg :** 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée). **Xarelto 10 mg :** 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée). **Xarelto 15 mg :** 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée). **Xarelto 20 mg :** 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé (comprimé) **Xarelto 2,5 mg :** Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle. **Xarelto 10 mg :** Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. **Xarelto 15 mg :** Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. **Xarelto 20 mg :** Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Xarelto 2,5 mg :

traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg :** Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes : La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg :** Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : Posologie jours 1-21 : 15 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale 30 mg) ; posologie jour 22 et suivants : 20 mg une fois par jour (dose quotidienne totale 20 mg). Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 10 mg une fois par jour (dose quotidienne totale 10 mg) ou 20 mg une fois par jour (dose quotidienne totale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg :** Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez les adultes : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : Posologie jours 1-21 : 15 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale 30 mg) ; posologie jour 22 et suivants : 20 mg une fois par jour (dose quotidienne totale 20 mg). Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 10 mg une fois par jour (dose quotidienne totale 10 mg) ou 20 mg une fois par jour (dose quotidienne totale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'EVEV chez les enfants et les adolescents :** Le traitement par Xarelto chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP :** Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP :** Administration concomitante avec un traitement antiplaquettaire : Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la posologie de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec une bithérapie antiplaquettaire ont été étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA, en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine (voir rubrique 'Indications thérapeutiques'), et ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, en association avec l'AAS et, s'il y a lieu, avec du clopidogrel sur une courte durée. **Obli d'une dose :** En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg :** Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son



Protection sur mesure pour vos patients cardiovasculaires¹

PRÉVENTION DE L'AVC

FA

PROTECTION VASCULAIRE

CAD PAD

PROTECTION VEINEUSE

EP TVP TEVext

Références :

1. SmPC Xarelto®.
2. Prevention of stroke and systemic embolism for patients with non-valvular atrial fibrillation with one or multiple risk factors, like congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, previous stroke or TIA.
3. Treatment of DVT and prevention of recurrent DVT/PE.
4. Treatment of PE and prevention of recurrent DVT/PE.
5. The prevention of atherothrombotic events in adult patients with coronary artery disease (CAD) or symptomatic peripheral artery disease (PAD) at high risk for ischaemic events.

pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des ETEV et prévention des récurrences sous forme d'EVEV chez les enfants et les adolescents :** Le traitement par Xarelto chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP :** Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP :** Administration concomitante avec un traitement antiplaquettaire : Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la posologie de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec une bithérapie antiplaquettaire ont été étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA, en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine (voir rubrique 'Indications thérapeutiques'), et ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, en association avec l'AAS et, s'il y a lieu, avec du clopidogrel sur une courte durée. **Obli d'une dose :** En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg :** Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son

Date last revised: 26-10-2023 - PP-XAR-BE-1137-1

▼ DENOMINATION DU MEDICAMENT : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient : **Xarelto 2,5 mg :** 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée). **Xarelto 10 mg :** 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée). **Xarelto 15 mg :** 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée). **Xarelto 20 mg :** 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé (comprimé) **Xarelto 2,5 mg :** Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle. **Xarelto 10 mg :** Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. **Xarelto 15 mg :** Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. **Xarelto 20 mg :** Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Xarelto 2,5 mg :



EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY
INTERNATIONAL CONGRESS 2023
MILAN Italy, 9-13 September

Dans quel monde respirons-nous?

Le congrès de l'ERS 2023 nous a apporté comme de coutume son lot de nouveautés en matière de vaccinations, hypertension artérielle pulmonaire, asthme, BPCO, mucoviscidose etc. Mais cette année, les organisateurs ont réservé une place au dérèglement climatique et à la pollution, considérant que ces deux éléments contribuent indéniablement à l'augmentation de la prévalence et de la sévérité des maladies respiratoires.

Dr E. Grotent

Sur le plan de la pollution, les données ne sont guère réjouissantes avec ce constat que les PM10 rendent les cellules respiratoires vulnérables à des micro-organismes comme le pneumocoque ou le coronavirus (Grigg J, Londres).

En parallèle, une exposition fœtale à ces mêmes PM10 semble favoriser le risque d'asthme durant l'enfance avec un risque d'autant plus élevé que l'exposition est intense et prolongée. La situation serait comparable pour des

particules plus petites (PM2,5).

Un constat interpellant quand on sait que 92% de la population mondiale vit dans des régions où la qualité de l'air n'est pas conforme aux recommandations de l'OMS.

Dans la même séance, l'accent était mis sur une possible exacerbation de maladies respiratoires telles que l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive du fait de la présence concomitante de pollen et de petites particules dues à la

pollution atmosphérique qui agissent en synergie (Lowe A, Melbourne) pour favoriser la survenue de rhinites, conjonctivites, asthmes allergiques etc.

Dans ce contexte, les changements de calendriers des floraisons du fait de l'augmentation des températures, devraient faciliter la circulation des pollens et allonger les périodes d'exposition avec les conséquences que cela suppose pour les patients allergiques. ■

Recommandations GOLD 2023: la bronchopneumopathie chronique obstructive revisitée

Les recommandations GOLD 2023¹ revisitent la BPCO dans sa globalité, insistant sur l'étiologie, la prise en compte des antécédents et des facteurs de risque du patient y compris génétiques, l'importance d'un diagnostic précoce et du scanner thoracique. La classification «ABCD Assessment Tool» est remplacée par «ABE Assessment Tool». Une nouvelle mouture qui impacte la pratique quotidienne.

La BPCO est aujourd'hui définie par des symptômes respiratoires chroniques (dyspnée, toux, expectorations et/ou exacerbations) et une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Différents phénotypes sont identifiés en fonction de facteurs déterminants²: l'apparition de la BPCO comme le tabagisme, la génétique, l'environnement, un asthme infantile, des infections à répétition, etc. Dans ce contexte, le concept de pré-BPCO récemment apparu dans la littérature prend de l'importance³. Il s'applique lorsque les mesures classiques de la fonction pulmonaire n'indiquent aucune obstruction mais que des symptômes suspects sont déjà présents tels que des exacerbations récurrentes avec une sibilance.

Diagnostic précoce et place du scanner thoracique

Des symptômes typiques associés à des facteurs de risque doivent faire évoquer un diagnostic de BPCO. La recommandation est d'ajouter à la spirométrie, la pléthysmographie corporelle totale ou la mesure de la capacité de diffusion du CO pour confirmer un emphysème ou une fibrose pulmonaire. Le scanner thoracique occupe une place importante. Il permet d'évaluer l'emphysème face à une dyspnée disproportionnée ou des exacerbations fréquentes. Il est également indiqué pour l'évaluation globale du

patient (bronches, coronaires, signes d'HTP, densité osseuse, évolution de la masse musculaire...).

ABCD devient ABE

L'«ABCD Assessment Tool» est remplacé par l'«ABE Assessment Tool» du fait que les groupes C et D ont été réunis dans le groupe E pour «Exacerbations». Pour être dans ce groupe, le patient doit avoir connu une exacerbation sévère ayant entraîné une hospitalisation au cours de l'année précédente ou ≥ 2 exacerbations modérées nécessitant des antibiotiques ou des corticostéroïdes systémiques. La distinction entre les groupes A et B selon la charge symptomatique (score CAT ou mMRC) est maintenue.

De l'importance des exacerbations

Les exacerbations sont un indicateur important d'évolution de la BPCO. Les patients «exacerbateurs fréquents» sont classés dans un phénotype distinct avec un risque accru de colonisations bactériennes, de réduction de la qualité de vie, de dépressions, de maladies cardiovasculaires, sans oublier l'augmentation des hospitalisations et de la mortalité. Une nouvelle classification du degré de sévérité de l'exacerbation a été incluse (Rome proposal). Une exacerbation doit être considérée comme un événement sévère à prévenir par tous les moyens.



Traitements

Le «A» de la classification inclut des patients peu symptomatiques qui nécessitent un bronchodilatateur. Le «B» inclut des patients symptomatiques (sans risque d'exacerbations ni d'hospitalisations), qui nécessitent une double bronchodilatation. Le «E» inclut des patients à risque d'exacerbation, qui nécessitent une double bronchodilatation voire une trithérapie LABA/LAMA/ICS en cas d'éosinophilie $> 300/\text{mm}^3$.

Les messages

Dans cette édition 2023, tous les antécédents et facteurs de risque du patient sont inclus y compris ceux qui peuvent jouer un rôle dans la période prénatale. Le diagnostic se veut précoce avec le concept de pré-BPCO, le bilan respiratoire est élargi. La classification est simplifiée, la prise en charge des exacerbations est une priorité.

Réduire la mortalité est l'objectif n°1 du traitement avec le recours à une triple thérapie, la seule intervention pharmacologique qui améliore la survie des patients BPCO. ■

Références:

1. 2023 GOLD Report: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Tamondong-Lachica DR, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023;18:745-754 <https://doi.org/10.2147/COPD.S404690>

Toux chronique réfractaire: allo Tonton, pourquoi tu ne tousses plus?

La toux chronique réfractaire/inexpliquée affecterait de 5% à 20% de la population. Une anomalie génétique serait présente chez un quart des patients. Le géfapixant, un antagoniste des récepteurs P2X3 impliqués dans la pathophysiologie, est aujourd'hui disponible. Une synthèse des connaissances actuelles présentées lors du congrès ERS 2023.

La toux chronique réfractaire/inexpliquée (RCC/UCC) est une toux chronique (TC) persistante soit parce que les causes sont identifiées mais les traitements (corticoïdes...) sont inefficaces soit parce qu'aucune cause n'a été identifiée malgré des examens approfondis (scanner thoracique, spirométrie...) et aucun traitement administré. De 5% à 20% de la population en souffrirait avec un impact important sur la vie familiale, sociale et professionnelle. Les facteurs déclenchant sont des odeurs, des changements de température, le rire, le chant, un repas etc.). Une atteinte du gène RFC1 est présente chez 25% des patients atteints de RCC/UCC¹. Les facteurs associés seraient la poussière ou la fumée (HR = 4,30), l'alimentation (HR =

6,99), un antécédent de neuropathie (HR = 2,13) et un antécédent familial de toux (HR = 1,74).

Un antagoniste des récepteurs P2X3

Le géfapixant est un antagoniste des récepteurs P2X3 présents dans la muqueuse des voies respiratoires sur les fibres nerveuses sensorielles. Divers stimuli, dont l'inflammation, activent les fibres vagues C via les récepteurs P2X3 et initient le réflexe de toux. Des études de phase III ont été menées chez des patients présentant des RCC/UCC d'une durée > 1 an (durée moyenne: 11 ans) ou < 1 an (durée moyenne: 7,2 mois). Le géfapixant 45 mg 2x/jour pendant 12 semaines, ré-



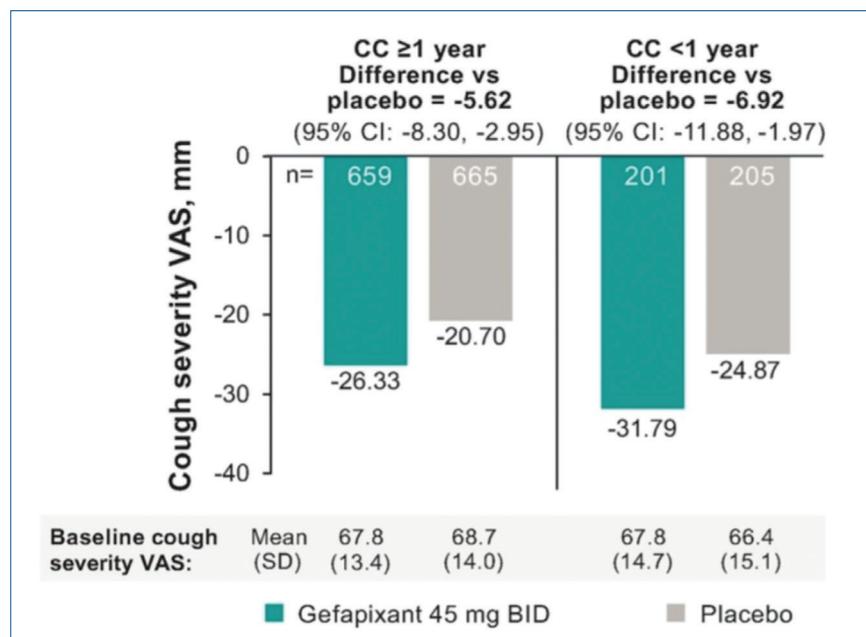
duit la sévérité de la toux sur base de l'échelle EVA, de la «Scale and Cough Severity Diary» (SCSD) et de la réponse des patients au «Leicester Cough Questionnaire» (LCQ) par rapport au placebo. L'effet est indépendant de la durée de la TC. Sur le plan de la sécurité d'emploi, l'incidence des effets secondaires (agueusie, dysgueusie, hypergueusie) était de 80% pour une durée ≥ 1 an versus 64% pour une durée < 1 an. Ces effets sont de façon générale, légers à modérés.

Une solution thérapeutique

Cette nouvelle entité clinique que sont les RCC/UCC est de mieux en mieux connue. Une composante génétique a été identifiée, un traitement est disponible dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont indépendantes de la durée de la TC. Son usage est conditionné par une enquête minutieuse à la recherche de toutes les causes possibles de TC. ■

Références:

- Guilleminaut L, et al. ESR 2023;#PA4419. <https://live.ersnet.org/ers/ers2023/en-GB/presentation/551547>
- Satia I, et al. ERS 2023;#OA2610. <https://live.ersnet.org/ers/ers2023/en-GB/presentation/557752>



Une mauvaise adhérence dans l'asthme? Un inhalateur connecté et une app à la rescousse

Un inhalateur avec des senseurs connectés en bluetooth et une app sur un smartphone améliorent l'adhérence et par voie de conséquence le contrôle de l'asthme. Le recours aux médicaments de secours diminue et la qualité de vie s'améliore chez des patients toujours connectés à 6 mois. Comment cela fonctionne? Tous les détails avec le Dr L. Wiffen (UK) lors du dernier congrès ERS 2023.

Le traitement inhalé reste la pierre angulaire du traitement de l'asthme. Comme dans toute maladie chronique, l'adhérence reste primordiale et on sait qu'elle est insuffisante, comprise entre 30% et 70%.

Un asthme non contrôlé aggrave le pronostic, augmente les coûts de santé et peut mener à une escalade inappropriée du traitement en passant à des biologiques quand ce n'est pas nécessaire.

Des outils de mesure de l'adhérence sont disponibles (piluliers, dispositifs électroniques etc.) mais le résultat n'est pas garanti. Par contre des outils digitaux comme des inhalateurs connectés offrent plus de garantie de prise du traitement. Pour y croire, il fallait juste une étude en vie réelle.

Dans l'asthme sévère mal contrôlé

L'étude¹ a inclus 100 patients avec un asthme sévère mal contrôlé, défini par ≥ 2 exacerbations sévères requérant des corticostéroïdes oraux (CSO) ou une admission en hôpital durant les 12 mois antérieurs en dépit de l'usage de doses modérées d'ICS/LABA ou d'une autre option thérapeutique. Les

patients se sont vus proposer un inhalateur muni de capteurs d'activités, reliés par Bluetooth à une application sur un smartphone. Des rappels d'utilisation de l'inhalateur peuvent être programmés et des messages d'alertes peuvent être envoyés en cas de mauvaise observance. Des données sur les aéro-allergènes et les polluants atmosphériques sont également disponibles. Les résultats apparaissent sur l'écran de contrôle du clinicien.

72% des patients connectés à 6 mois

Au total, 95 patients ont complété leur formation sur la plateforme digitale. À l'inclusion, 50% des patients étaient adhérents selon le «Medication Possession Ratio» (MPR $\geq 80\%$) sans différences significatives quant à leurs caractéristiques démographiques, cliniques ou contrôle de l'asthme entre les groupes MPR $\geq 80\%$ ou MPR $< 80\%$.

Les deux tiers des patients sont non fumeurs et de 3 à 4 cures de CSO ont été nécessaires dans l'année antérieure. La FEV1 est de 81,5% et 77,4% respectivement dans les groupes MPR $\geq 80\%$ et $< 80\%$, la FENO est à 43



ppb et 26 ppb, le score ACQ6 est de 3 et 3,3.

À 6 mois, 68 patients (72%) utilisent toujours la plateforme digitale dont 46 ont une adhérence $> 80\%$ à leur traitement ICS/LABA; 24 patients (35%) ont été mis sous biologiques et exclus de l'analyse. Les 44 patients toujours connectés ont un asthme mieux contrôlé, une meilleure qualité de vie et recourent moins aux soins de santé.

Patients et cliniciens satisfaits

Cette étude en vie réelle démontre la valeur ajoutée d'une plateforme digitale chez des patients qui ont un asthme insuffisamment contrôlé.

En utilisant le MPR seul, l'adhérence a été mal jugée chez 35% des patients: 16% étaient faussement non adhérents et 19% étaient faussement adhérents.

Sur le plan de la satisfaction, la plateforme digitale recueille les suffrages des patients qui ont une confiance accrue dans l'autogestion de leur asthme. Les pneumologues se félicitent de la fiabilité des données qui leur facilitent le suivi thérapeutique. ■

Référence:

1. Wiffen I, et al. ERS 2023;#ID2384. <https://live.ersnet.org/ers/ers2023/en-GB/presentation/551865>

«Cette étude en vie réelle démontre la valeur ajoutée d'une plateforme digitale chez des patients qui ont un asthme insuffisamment contrôlé.»

Act Fast, Now with XTANDI™ in mHSPC^{*1-3}



Xtandi
enzalutamide

ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Xtandi - 40 mg film-coated tablets
Xtandi - 80 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM Film-coated tablet. Xtandi - 40 mg film-coated tablets Yellow round - film-coated tablets, debossed with E 40. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Yellow oval - film-coated tablets, debossed with E 80.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications Xtandi is indicated for: - the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1), - the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.

4.2 Posology and method of administration Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer. Posology The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated. If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a ≥ Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to ≤ Grade 2, then resumed at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted. **Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors** The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5).

Elderly No dose adjustment is necessary for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2).

Hepatic impairment No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively). An increased half-life of enzalutamide has however been observed in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Renal impairment No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4).

Paediatric population There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with CRPC and mHSPC.

Method of administration Xtandi is for oral use. The film-coated tablets should not be cut, crushed, or chewed but should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food.

4.3 Contraindications Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1. Women who are or may become pregnant (see sections 4.6 and 6.6).

4.4 Special warnings and precautions for use Risk of seizure Use of enzalutamide has been associated with seizure (see section 4.8). The decision to continue treatment in patients who develop seizures should be taken case by case. **Posterior reversible encephalopathy syndrome** There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended. **Second Primary Malignancies** Cases of second primary malignancies have been reported in patients treated with enzalutamide in clinical studies. In phase 3 clinical studies, the most frequently reported events in enzalutamide treated patients, and greater than placebo, were bladder cancer (0.3%), adenocarcinoma of the colon (0.2%), transitional cell carcinoma (0.2%) and bladder transitional cell carcinoma (0.1%). Patients should be advised to promptly seek the attention of their physician if they notice signs of gastrointestinal bleeding, macroscopic haematuria, or other symptoms such as dysuria or urinary urgency develop during treatment with enzalutamide. **Concomitant use with other medicinal products** Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations. Co-administration with warfarin and coumarin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5).

Renal impairment Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. **Severe hepatic impairment** An increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution. The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. **Recent cardiovascular disease** The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months), New York Heart Association Class (NYHA) II or IV heart failure except Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ≥ 45%, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients. **Androgen deprivation therapy** may prolong the QT interval. In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit/risk ratio including the potential for torsades de pointes prior to initiating Xtandi. Use with chemotherapy. The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5), however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded. **Hypersensitivity reactions** Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, rash, or face, tongue, lip, or pharyngeal oedema, have been observed with enzalutamide (see section 4.8). Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) have been reported with enzalutamide. At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. **Excipients** This medicine contains less than 1 mmol sodium (less than 23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.8 Undesirable effects **Summary of the safety profile** The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.5% of enzalutamide-treated patients, 0.2% of placebo-treated patients and 0.3% in bicalutamide-treated patients. Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order

of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing

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

*Spontaneous reports from post-marketing experience. †As evaluated by narrow SMOs of 'Convulsions' including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death. ‡As evaluated by narrow SMOs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. † Includes all preferred terms with the word 'fracture' in bones. Description of selected adverse reactions. Seizure In controlled clinical studies, 24 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4403 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas four patients (0.2%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded. In the 9785-CL-0403 (UPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (whereof 1.6% had a history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. **Ischemic Heart Disease** In randomised placebo-controlled clinical studies, ischemic heart disease occurred in 3.9% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.5% patients treated with placebo plus ADT. Fifteen (0.4%) patients treated with enzalutamide and 2 (0.1%) patients treated with placebo had an ischemic heart disease event that led to death. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/Agence fédérale des médicaments et des produits de santé **Alding Vigilantie** / Division Vigilance Gallicéan/ Avenue Galilée 1/03 1210 BRUSSEL/BRUXELLES Postbus/ Boîte Postale 97 1000 BRUSSEL/BRUXELLES Madou Website/Site internet: www.eerbi/werking/melden.be/www.nofliur.uffefit/indexdesirable.be e-mail: adr@agob.be **Luxembourg/Luxemburg** 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 **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** Pharmacotherapeutic group: hormone antagonists and related agents, anti-androgens, ATC code: L02BB04. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Symsuweg 62, 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/13/846/002 (film-coated tablet 40 mg) EU/1/13/846/003 (film-coated tablet 80 mg) **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 06/2022 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **Delivery Status:** subject to medical prescription.

*: in combination with androgen deprivation therapy

1. Xtandi™ SmPC 05/2022.

2. Armstrong AJ et al. 2022. J Clin Oncol 2022; May 20:1616-1622.

3. Sweeney CJ et al. Lancet Oncol 2023; 24: 323-34.

MAT-BE-XTD-2023-00083/Last Update October 2023.

R.E.: N. van Hassel, Astellas Pharma B.V. Symsuweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.

Pré-BPCO et BPCO: la NAC peut-elle améliorer les symptômes et les exacerbations?

Cette revue de la littérature s'est attachée à évaluer l'effet d'un traitement par N-acétylcystéine (NAC) sur les symptômes respiratoires, la qualité de vie et le nombre d'exacerbations chez des patients qui présentent ou ne présentent pas une évidence d'obstruction des voies respiratoires ou de bronchite chronique. Un total de 20 essais cliniques randomisés incluant 4.044 patients a été inclus dans l'analyse. Les résultats suggèrent que ce traitement facile et peu coûteux peut être bénéfique chez la majorité des patients.

La bronchite chronique est un trait commun de la bronchopneumopathie chronique obstructive au même titre que la limitation du flux, la production d'expectorations, les infections à répétition etc. Les patients avec une bronchite chronique et une BPCO ont typiquement des symptômes respiratoires plus sévères, un risque accru d'exacerbations et un taux de mortalité de cause respiratoire plus élevé que chez les patients sans bronchite chronique. Le concept de pré-BPCO a été proposé pour des patients avec une fonction pulmonaire normale (post BD FEV1/FVC $\geq 0,7$) avec des facteurs de risque et des symptômes suspects déjà présents tels

que des exacerbations récidivantes ou une sibillance. L'étude a voulu déterminer si chez ces patients, un fluidifiant tel que la NAC pouvait avoir un effet sur les symptômes respiratoires, la qualité de vie ou le nombre d'exacerbations sans qu'il y ait nécessairement d'évidence d'une obstruction respiratoire.

Une revue de 20 essais cliniques

Cette revue systématique¹ a inclus 20 essais cliniques randomisés incluant 4.044 patients traités par NAC oral à des doses variant de 400 mg à 3600 mg/j ou un placebo pendant au moins 2 mois et ce jusqu'à 3 ans. Les patients

inclus avaient tous un diagnostic de bronchite chronique sans nécessairement avoir d'anomalies à la spirométrie (groupe CB/pré-BPCO) comparés à des patients avec une BPCO.

La NAC bénéfique en pré-BPCO et en BPCO

Les résultats montrent que la NAC a tendance à améliorer les symptômes respiratoires et la qualité de vie des patients du groupe CB/pré-BPCO avec un OR de 3,47 et de réduire également le nombre total d'exacerbations (IRR = 0,81). Dans le groupe BPCO, l'effet de la NAC est confirmé sur la réduction de l'incidence des exacerbations (IRR = 0,76) et le nombre de patients sans exacerbations (OR = 1,88). La conclusion de cette revue systématique est que ce traitement oral peut améliorer les symptômes respiratoires et réduire les exacerbations chez les patients avec une BPCO et chez ceux avec une bronchite chronique et une pré-BPCO. ■

Référence:

1. Papi A, et al. ERS 2023. <https://live.ersnet.org/ers/ers2023/en-GB/presentation/554084>

Fibrose pulmonaire: une nouvelle option thérapeutique per os

Dans la fibrose pulmonaire¹, un certain nombre de patients progressent malgré un traitement initial bien conduit. Il existe un réel besoin de trouver de nouvelles options thérapeutiques, facilité par le fait que la pathophysiologie est de mieux en mieux connue.

Le récepteur 1 de l'acide lysophosphatidique (LPA1) est impliqué dans la pathogenèse des maladies fibrotiques. Dans la fibrose pulmonaire, il participe à l'apoptose des cellules épithéliales, le recrutement, l'activation et la survie des fibroblastes, tous des mécanismes qui font que la fibrose progresse. Un antagoniste du LPA1 (BMS-986278) avait déjà été testé chez des patients avec une fibrose pulmonaire idio-

pathique avec pour résultat à 26 semaines, une réduction du taux de déclin du pourcentage de la CVF prédite.

74% de réduction de la CVFp

Aujourd'hui ce même antagoniste est évalué aux doses de 30 mg et 60 mg 2x/jour vs placebo, chez 125 patients avec un diagnostic de fibrose pulmonaire progressive (CVFp moyenne, 66,7%; 38% sous antifibrosants) mal-

gré un traitement initial bien conduit. L'étude autorisait l'association d'un anti-fibrosant (nintédanib, pirfénidone) et/ou d'immunosuppresseurs (tacrolimus, azathioprine, mycophénolate mofetil) au BMS-986278. Le critère primaire est la capacité vitale forcée (CVF). Les résultats montrent à 26 semaines une CVF qui a diminué de 2,7% chez les patients recevant 30 mg et 1,1% chez les patients recevant 60 mg versus - 4,3% sous placebo. Ce qui correspond à une réduction relative de 37% sous 30 mg et 74% sous 60 mg. En termes de tolérance, elle est jugée acceptable. Ces résultats confirment ceux déjà observés dans la fibrose pulmonaire idiopathique. ■

Référence:

1. Corte T, et al. ERS 2023;|D800. <https://live.ersnet.org/ers/ers2023/en-GB/presentation/558591>

Cancer bronchique: le dépistage est faisable

Plusieurs études ont antérieurement montré le bénéfice du dépistage d'un cancer bronchique avec une réduction de la mortalité de l'ordre de 20%. Mais ce dépistage n'est pas encore validé au même titre que le dépistage du cancer colorectal ou du cancer du sein. Cette étude présentée à l'ERS démontre la faisabilité et l'intérêt d'un scanner thoracique faible dose chez des sujets à risque.

L'étude¹ DEP'K80, prospective, multicentrique, en vie réelle, a inclus 1.369 personnes qualifiées à risque entre 2016 et 2020.

Ce sont des fumeurs ou anciens fumeurs, d'un âge compris entre 55 et 74 ans, avec un tabagisme estimé au-delà de 30 paquets-année, actifs ou sevrés depuis moins de 16 ans sans co-morbidités cardiaques ou respiratoires.

Au scanner, il fallait considérer comme positif un nodule ≥ 10 mm et comme intermédiaire, un nodule compris entre 5 mm et 10 mm.

Les patients ont un âge moyen de 61,1 ans, avec deux fois plus de femmes que d'hommes, et ont été suivis pendant 2 ans.

43 cancers détectés

Au total, le scanner thoracique a permis la détection de 43 cancers bronchiques dont 31 à l'inclusion, 10 à 1 an et 2 à 2 ans, soit une incidence cumulée de 2,5%.

La majorité était des stades précoces avec 31 patients en stade I ou II, qui seront ensuite traités par chirurgie seule ou associée.

Le taux de faux positifs est de 2,7% qui a mené pour la plupart à des explorations non invasives (pet-scan) pour près de 43% des lésions indéterminées. Seuls 2 patients ont bénéficié

d'une chirurgie pour une lésion bénigne.

Une stratégie payante

Cette petite étude démontre la faisabilité d'un dépistage par un scanner thoracique faiblement irradiant dans une population à risque.

Les auteurs souhaitent que les données incitent à intensifier cette pra-



tique qui présente l'avantage de dépister des cancers à un stade précoce et encore curables. ■

Référence:

1. Leleu O. ERS 2023;#ID3264. <https://live.ersnet.org/ers/ers2023/en-GB/session/92362>

Le Papillomavirus Humain ou HPV, c'est comme la danse.

Ce n'est pas que pour les filles.



LU-NON-00054 - Date of last revision: 02/2023



Asthme/BPCO et inhalateurs: traiter le patient et... la planète

La question de l'empreinte carbone se pose aujourd'hui dans le traitement par inhalation de maladies respiratoires comme l'asthme et la BPCO. Substituer un aérosol doseur sous pression (pMDI) contenant des gaz propulseurs par un inhalateur à poudre sèche (DPI) réduit l'empreinte carbone associée sans pour autant perdre le contrôle de l'asthme ou de la BPCO que du contraire. C'est ce que montre en substance cette nouvelle étude incluant 237 patients suivis pendant 12 semaines, avec un contrôle strict de leurs maladies sur base du score CAT, de la FEV1 et de l'échelle de dyspnée mMRC.

Que l'écologie de la planète fasse son entrée en pneumologie peut surprendre mais la démarche s'inscrit dans un courant de pensées. On sait depuis quelques années que les pMDI contiennent des gaz propulseurs qui majorent de 20x à 40x l'empreinte carbone comparé aux DPI. Une substitution d'un pMDI par un DPI paraît logique si ce n'est que les pneumologues y sont réticents par crainte de voir s'aggraver l'état de leurs patients. Une étude antérieure se voulait pourtant rassurante, estimant cette stratégie dénuée de risques quant au contrôle de la maladie. Cette nouvelle étude présentée à l'ERS 2023 conforte cette idée.

Une étude¹ de 12 semaines en vie réelle

L'étude de 12 semaines, non interventionnelle, en vie réelle, a inclus 1.498 patients dont 237 patients diagnosti-

qués avec un asthme (n = 142) ou une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (n = 95) qui utilisaient un pMDI à l'inclusion et l'ont substitué pour un DPI. Les patients ont un âge moyen de 51 ans et 65 ans dans les groupes asthme et BPCO, 78% et 56% sont des femmes. Comme attendu, on compte moins de fumeurs dans la cohorte asthme (9,9% vs 47,4%), moins d'anciens fumeurs (9,2% vs 35,8%) et plus de non fumeurs (81% vs 16,8%). Les FEV1 moyennes sont de 76,7% et 51,3% dans la cohorte BPCO. L'empreinte carbone est calculée en se basant sur une valeur de 0,125 kg CO₂e/dose pour le pMDI et 0,00377 kg CO₂e/dose pour le DPI.

Un meilleur contrôle de l'asthme sous DPI

Tous les patients avec un asthme qui sont passés sous DPI ont vu leur score

CAT s'améliorer de 13,29 à 21,04 à 12 semaines, leur FEV1 de 76,7% à 87% et leur score mini-AQLQ de 55,10 à 78,27 (tous les p < 0,0001). Pour le recours aux médicaments de secours, 38% des patients en prenaient 2 à 3x/semaine à l'inclusion vs 8,51% à 12 semaines ; 9,29% en prenaient ≥ 3x/jour à l'inclusion vs 0% à 12 semaines. La dose quotidienne moyenne passe de 0,94 doses/jour à 0,11 doses/jour. Pour la BPCO, le score CAT moyen passe de 23,46 (pMDI) à 16,83 (DPI) (p < 0,0001). La FEV1 moyenne passe de 51,31% à l'inclusion à 58,83% à 12 semaines (p < 0,0001) et le score mMRC moyen passe de 2,08 à 1,16 (p < 0,0001).

Une empreinte carbone plus faible

En traitement de maintenance, le taux d'émissions de CO₂ estimée en kg/an est 97% plus faible pour un DPI que pour un pMDI. Pour les médications de secours chez les patients asthmatiques, l'empreinte carbone est de 99,6% plus faible avec un DPI. La réduction des émissions est estimée à 131 kg de CO₂e/an. Sur le plan de la satisfaction des patients, 41% co-taient leur pMDI de bon à très bon alors que 96% des patients cotent leur DPI de bon à très bon.

Des patients doublement satisfaits

Ces données démontrent qu'il est possible de garder voire même d'améliorer le contrôle d'un asthme ou d'une BPCO en substituant un aérosol doseur par un inhalateur à poudre sèche. Ce bon résultat se double d'une réduction de l'empreinte carbone. Cette substitution est accueillie favorablement par les patients. En agissant de la sorte, on traite à la fois le patient et la planète. ■

Référence:

1. Janson C, et al. ERS 2023;ID2385. <https://live.ersnet.org/ers/ers2023/en-GB/presentation/551866>



La promesse d'une belle journée!



ozawade® (Pitolisant)

Premier antagoniste des récepteurs H3 histaminergiques, un système **d'éveil** majeur, indiqué dans le traitement de la SDE* dans le SAHOS*(1,2)



OZAWADE® est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la Somnolence Excessive Diurne chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructive du Sommeil dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC des voies aériennes ou ne tolérant pas ce traitement⁽¹⁾.

- **Efficacité** cliniquement démontrée **sur la SDE**⁽¹⁾ et la fatigue⁽¹⁾
- Mode d'action **innovant** et distinct de celui des psychostimulants^(1,2)

¹ Resume des Caracteristiques Produit OZAWADE 09-2023

² JC Schwartz 2011. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. Br J Pharmacol. 2011 Jun; 163(4):713-21.

* SDE = Somnolence diurne excessive

SAHOS = Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructive du Sommeil

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Ozawade 4,5 mg, comprimés pelliculés. Ozawade 18 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Ozawade 4,5 mg : Chaque comprimé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant. Ozawade 18 mg : Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Ozawade 4,5 mg : Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 3,7 mm de diamètre, marqué « 5 » sur une face. Ozawade 18 mg : Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) ou ne tolérant pas ce traitement. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

: Le traitement doit être initié par un médecin spécialiste du SAHOS et des risques cardiovasculaires. Le SAHOS doit être réévalué annuellement. Ozawade n'est pas un traitement de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients présentant un SAHOS. Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu ou régulièrement réposé chez les patients n'ayant pas toléré le traitement primaire.

Posologie : Ozawade doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 18 mg/jour : 1^{ère} semaine : posologie initiale de 4,5 mg [1 comprimé à 4,5 mg] par jour. 2^{ème} semaine : la posologie peut être augmentée à 9 mg [2 comprimés à 4,5 mg] par jour. 3^{ème} semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg [1 comprimé à 18 mg] par jour ou diminuée à 4,5 mg [1 comprimé à 4,5 mg] par jour. La dose peut ensuite être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) à tout moment ou augmentée (jusqu'à 18 mg par jour) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient. La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner et avant midi. **Maintien de l'efficacité :** Les données d'efficacité à long terme étant limitées (voir rubrique 5.1 du RCP), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin. **Populations particulières : Patients âgés :** Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle. Des cas d'insomnie ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patients âgés et la posologie doit être ajustée en conséquence (voir rubrique Effets indésirables). **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la période de filtration doit être de deux semaines au lieu d'une après l'initiation du traitement, en raison de la demi-vie attendue plus longue et de l'exposition plus élevée. Un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée pourrait éventuellement être envisagé en fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance (voir rubrique 5.2 du RCP). Le pitolisant est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique Contre-indications). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Ozawade chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Il n'est pas justifié d'utiliser Ozawade dans la population pédiatrique. **Phénotype des métaboliseurs du CYP2D6 :** Par rapport aux métaboliseurs extensifs (normaux) du CYP2D6, on observe chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 une plus grande exposition systémique (jusqu'à 3 fois) et chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 une exposition plus faible (de 0,8 fois). Aucune différence d'exposition systémique n'est observée entre les métaboliseurs extensifs (normaux) et intermédiaires du CYP2D6. Le schéma de titration par palier devra tenir compte de cette exposition plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, et un ajustement posologique chez les patients dont le génotype du CYP2D6 est connu peut être envisagé en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle (voir rubrique 5.2 du RCP). De plus, aucune recommandation posologique ne peut actuellement être donnée pour les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 prenant un inducteur du CYP3A, car la pharmacocinétique est actuellement inconnue dans cette sous-population. **Mode d'administration**

: Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables les plus fréquents rapportés sont les suivants : Céphalées 12,4%, insomnie (sous types) 8,9%, nausées 3,3%, douleur abdominale 2,8%, anxiété 2,2%, vertiges 1,7%, diarrhées 1,0%. **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques conduites avec le pitolisant. Ils sont listés selon les termes préférentiels MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections and infections : Peu fréquent : herpès zoster, infection virale des voies respiratoires supérieures. **Affections du sang et du système lymphatique :** Peu fréquent : augmentation de l'alanine amino transférase, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la pression sanguine, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : intolérance à l'alcool, augmentation de l'appétit, hypoglycémie, diminution du poids, augmentation du poids. **Affections psychiatriques :** Fréquent : insomnie (sous types), troubles de l'anxiété, troubles du sommeil. Peu fréquent : excitation confusionnelle, humeur dépressive et troubles dépressifs, peur, irritabilité, troubles de la nervosité, troubles de la libido, réaction de panique, syndrome de sevrage. **Affections du système nerveux :** Très fréquent : céphalées. Peu fréquent : trouble du rythme cardiaque du sommeil, étourdissements, dysgueusie, hyperactivité psychomotrice, migraine, paralysie du sommeil, hypotonie. **Affections oculaires :** Peu fréquent : œil sec, photopsie. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Fréquent : vertiges. Peu fréquent : acouphènes. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, palpitations, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, électrocardiogramme QT prolongé, augmentation du rythme cardiaque. **Affections vasculaires :** Fréquent : hypertension. Peu fréquent : bouffées de chaleur. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bégaiement, toux, dyspnée nocturne. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : nausées/vomissements, douleur abdominale et gêne abdominale, diarrhée. Peu fréquent : constipation, bouche sèche, entérococolite, selles décolorées, troubles gastro-intestinaux, odeur de l'haleine, flatulence, hémorragie rectale, hypersécrétion salivaire. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : éruption, hyperhidrose, prurit, érythème, sueurs froides, sueurs nocturnes, dermatite solaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Peu fréquent : inconfort des membres, spasmes musculaires, myalgies, arthralgies, tendinite. **Affections rénales et urinaires :** Peu fréquent : pollakiurie. **Troubles généraux et conditions du site d'administration :** Fréquent : douleur et inconfort. Peu fréquent : asthénie, pyrexie, soit. **Description de certains effets indésirables :** Céphalée et insomnie : Au cours des études cliniques dans l'indication du SAHOS, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (12,4% et 8,9%) plus fréquemment chez les femmes (maux de tête et insomnie) et chez les personnes âgées (insomnie). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (voir rubrique 4.2 du RCP). La posologie doit être adaptée en conséquence. **Troubles gastriques :** Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5% des patients recevant du pitolisant. Des taux plus élevés de nausées ont été rapportés chez les femmes. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié. **Patients ayant un indice de masse corporelle [IMC] faible/normal (< 25) :** Des céphalées, insomnies, nausées et anxiété ont été rapportées en plus grand nombre chez les patients avec un IMC (indice de masse corporelle) faible ou normal. La posologie doit être adaptée en conséquence. **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 : 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 :** Bioprojet Pharma, 9, rue Rameau, 75002 Paris, France. Tél : +33 (0)1 47 03 66 33 - Fax : +33 (0)1 47 03 66 30 - e-mail : contact@bioprojet.com. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1546/001 (4,5 mg-30 cpr.) - EU/1/21/1546/002 (18 mg-30 cpr.) - EU/1/21/1546/003 (18 mg-90 cpr.) - EU/1/21/1546/004 (4,5 mg-90 cpr.). **MODE DE DÉLIVRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 16 décembre 2022. Version 09/2023

CAS CLINIQUE

Il ne suffit pas de bien cuire la viande...

Une femme de 32 ans, enseignante en école d'hôtellerie, se présente à la consultation de médecine interne pour altération de l'état général associant paresthésies, malaises lipothymiques, perte d'appétit, troubles de la marche et difficultés mnésiques.

Dr A-M. Bilas

Les **antécédents** sont faits d'une scarlatine il y a 6 ans, d'une septicémie à E. Coli dans les suites de son accouchement datant de 5 ans, et de migraines sans aura, dont la dernière crise remonte à plus d'un an. La patiente présente en outre de multiples allergies. Une sérologie datant d'1 an indique une immunité acquise pour EBV, absence d'immunité pour CMV et toxoplasmose.

Le **traitement habituel** est composé de paracétamol à l'occasion. La patiente porte un stérilet à imprégnation hormonale.

Depuis environ 1 mois, la patiente ressent des paresthésies qui ont débuté au niveau de la main droite puis ont gagné tout le membre supérieur (MSD) en une nuit. Deux jours plus tard, elle déclare une nuchalgie irradiant jusqu'à l'extrémité des doigts. Un scanner de la colonne cervicale ne trouve aucune anomalie. La patiente est alors traitée par AINS, sans amélioration.

La semaine suivante, une asthénie inhabituelle et invalidante se manifeste; le sommeil nocturne est satisfaisant avec multiplication des siestes. La patiente a chuté à plusieurs reprises et ressent des pseudo-vertiges à l'orthostatisme et à la marche; ses collègues constatent une démarche ébrieuse et déviée. Enfin, elle mentionne des difficultés mnésiques, de nausées matinales et une anorexie franche. La PA mesurée en dehors des malaises est normale.

Ozawade 4,5 mg,	comprimé pelliculé: 34009 302 324 1 5 : 30 comprimés en flacon (PEHD).	200,85 €
Ozawade 18 mg,	comprimé pelliculé: 34009 302 324 2 2 : 30 comprimés en flacon (PEHD).	211,15 €



Lors d'une poussée douloureuse au MSD, la patiente se rend aux Urgences; une névralgie cervico-brachiale est envisagée (associée à une crise d'angoisse) et un schéma régressif de Médrol est prescrit. Un nystagmus est incidemment noté. Un ORL sera consulté le lendemain: le test de Hallpike est normal. La corticothérapie apporte une amélioration, tant au niveau des douleurs qu'au niveau des pseudo-vertiges et troubles de l'équilibre. La patiente est vue par un neurologue qui prescrit un scanner cérébral, normal lui aussi.

La biologie indique un hémogramme et une formule leucocytaire normaux, l'absence de syndrome inflammatoire aigu, un bêta-HCG négatif, une hypothyroïdie subclinique, des IgM positives contre la toxoplasmose, IgG négatives.

L'anamnèse systématique relève une asthénie en aggravation et invalidante, probablement de la fièvre 10 jours avant la consultation (frisson – T° non mesurée) s'étant répétée 2 à 3 soirs de suite. On note aussi une sensation d'attraction vers l'arrière et la gauche en position debout et l'apparition de pseudo-vertiges lors de la fermeture des yeux. Plus récemment, des paresthésies de l'hémi-visage droit, en progression durant la journée et un érythème fluctuant du décolleté et des joues sont remarqués. Il n'y a eu aucun épisode dysarthrique, de

trouble visuel, de mouvement anormal, de céphalée, d'acouphène ou d'arthralgie. Pas de notion de traumatisme ni d'immunodéficience.

L'examen clinique montre une PA humérale à 115/60 mmHg, symétrique, non significativement modifiée lors du redressement, une fréquence cardiaque régulière et une apyrexie. L'auscultation cardiaque est normale; de fins râles crépitants diffus sont audibles dans les 2 champs pulmonaires. Il existe une sensibilité à la palpation de la fosse iliaque gauche, sans signe d'irritation péritonéale ni organomégalie palpée. L'examen de la colonne cervicale n'éveille aucune douleur. Induction d'une douleur à la palpation du creux axillaire droit, sans adénopathie mise en évidence.

La patiente est bien orientée, non confuse, a un discours et une élocution normaux. La face est symétrique, la langue non déviée; l'oculomotricité est complète, pas de nystagmus. Les réflexes photomoteur et consensuel sont présents; le signe de Chovstek est négatif. Le serment est tenu, symétrique et non dévié. La force de serrement de la main droite est un peu diminuée par rapport à la gauche, de même que la force contre résistance de l'avant-bras droit. Les ROT sont présents, vifs et symétriques aux niveaux achilléen et rotulien, faibles et asymétriques aux niveaux bicipital et stylo-radial, au dé-

triment de la droite. Les RCP sont indifférents. Le talon-genou est normal, le doigt-nez douteux (hypermétrie bilatérale?). Il existe une dysdiadococinésie tardive aux marionnettes lors de la fermeture des yeux. En position debout: discret élargissement spontané de la base de sustentation mais patiente stable lorsque les pieds sont joints. La marche est harmonieuse, non déviée. L'arrêt brutal provoque une perte franche d'équilibre avec pas de côté; le demi-tour n'est pas décomposé. À la fermeture des yeux, oscillations immédiates avec déséquilibre rapide et entraînement vers la gauche.

Une IRM encéphalique est recommandée en urgence, elle se révèle normale. La radiographie thoracique n'a pas été réalisée. Le contrôle biologique montre des IgM toxoplasmose positifs, IgG > 475 ; CRP normale, absence d'immunité pour *Borrelia burgdorferi* et HIV, immunité acquise pour parvovirus B19.

Nous concluons en une forme aiguë de toxoplasmose, exceptionnelle mais décrite chez un individu en bonne santé. Nous préconisons une cure par Bactrim F 3x/j, dont la durée sera guidée par la clinique.

Le suivi clinique à 3 semaines est favorable subjectivement et objectivement: disparition de la douleur et des paresthésies du MSD, les pseudo-vertiges ne se manifestent plus qu'à l'orthostatisme et sont fugaces. Il n'y a plus d'instabilité à la marche, amélioration de l'asthénie (siestes toujours nécessaires mais patiente capable de travailler quelques heures).

L'appétit reste médiocre. L'auscultation pulmonaire est strictement normale; pas d'organomégalie; la force est symétrique aux membres supérieurs, ainsi que les ROT; la marche est rectiligne et non hésitante à la fermeture des yeux. Les épreuves des marionnettes et du doigt-nez sont normales.

La biologie à 1 mois confirmera le diagnostic avec disparition des IgM et des IgG hautement dosées. ■

UNE SOLUTION LOCALE POUR TRAITER LA VAGINOSE BACTÉRIENNE

Produit	Prix Public	Remboursement
Fluomizin (6 comp. vag.)	12,16 €	80%
Gynoflor (12 comp. vag.)	17,35 €	80%

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Fluomizin 10 mg comprimés vaginaux **COMPOSITION** Chaque comprimé contient 10 mg de chlorure de déqualinium **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Fluomizin 10 mg comprimés vaginaux est indiqué pour le traitement de la vaginose bactérienne. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie: Un comprimé vaginal par jour pendant six jours. Introduire un comprimé vaginal profondément dans le vagin tous les soirs avant le coucher. Pour cela, il convient de s'allonger sur le dos, avec les jambes légèrement repliées. Il est préférable d'interrompre le traitement pendant les règles et de le reprendre ensuite. On constate généralement une amélioration nette de l'écoulement et de l'inflammation dans les 24 à 72 heures. Il est cependant important de terminer le traitement même quand les symptômes subjectifs ont disparu (prurit, écoulement, odeurs). Un traitement de moins de six jours peut entraîner des récurrences. Fluomizin contient des excipients qui ne se décomposent pas entièrement. Il est donc possible que des restes de comprimés soient retrouvés sur les sous-vêtements. Cela n'empêche pas l'efficacité du médicament. Dans les rares cas de sécheresse extrême du vagin, le comprimé vaginal peut ne pas se décomposer et ressortir entier du vagin. Cette condition détermine un résultat non optimal du traitement. A titre préventif, le comprimé vaginal peut être humidifié avec une goutte d'eau avant d'être introduit dans le vagin. Le port d'une serviette hygiénique ou d'un protège-slip est recommandé. Il n'y a pas de coloration des sous-vêtements. **Femmes de plus de 55 ans et patientes âgées** Les données concernant l'efficacité et la sécurité du chlorure de déqualinium chez les femmes de plus de 55 ans sont insuffisantes. **Population pédiatrique** Les données concernant l'efficacité et la sécurité du chlorure de déqualinium chez les enfants de moins de 18 ans sont insuffisantes. **Mode d'administration:** Voie vaginale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients; Ulcération de l'épithélium vaginal et de la partie vaginale du col de l'utérus. L'utilisation de Fluomizin est déconseillée chez les jeunes filles n'ayant pas eu leurs premières règles et n'ayant donc pas atteint la maturité sexuelle. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Les comprimés vaginaux ne doivent pas être utilisés dans les 12 heures qui précèdent un accouchement, afin de minimiser l'exposition du nouveau-né au chlorure de déqualinium. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité ou l'innocuité relatives à la réintroduction du traitement chez les patientes qui n'ont pas répondu ou ont subi une récurrence immédiatement après le traitement initial par Fluomizin. Si les symptômes persistent à la fin du traitement ou si les symptômes réapparaissent, les patientes doivent être invitées à consulter leur médecin. L'utilisation d'une dose quotidienne plus élevée ou une prolongation de la durée de traitement pourraient augmenter le risque d'ulcérations vaginales. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement de la vaginose bactérienne chez les femmes de moins de 18 ans ou de plus de 55 ans. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les études cliniques ont montré les effets indésirables suivants, d'imputation possible ou probable au chlorure de déqualinium. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité: **Fréquent** ($\geq 1/100$, $< 1/10$); **Peu fréquent** ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infections** Fréquent: candidose vaginale; Peu fréquent: vaginite bactérienne, infection fongique de la peau, vulvovaginite; Fréquence indéterminée: cystite **Affections du système nerveux** Peu fréquent: céphalées **Affections gastro-intestinales** Peu fréquent: nausées **Affections des organes de reproduction et du sein** Fréquent: écoulement vaginal, prurit vulvovaginal, sensation de brûlure vulvovaginale; Peu fréquent: hémorragie vaginale, douleur vaginale; Fréquence indéterminée: ulcération et macération de l'épithélium vaginal, hémorragie utérine, rougeur, sécheresse vaginale **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquence indéterminée: réactions allergiques se manifestant par des symptômes tels qu'une urticaire, un érythème, un exanthème, un œdème, une éruption cutanée ou un prurit; fièvre **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 le système national de déclaration: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, division Vigilance, Avenue Galilée 5/03 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be, **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter

Plc. - Gyömrői út 19-21. - 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE381105 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION** 18 juin 2010 **DATE DE DERNIER RENOUVELLEMENT** 13 juillet 2015 **MODE DE DÉLIVRANCE** Belgique: Médicament soumis à prescription médicale. Luxembourg: Délivrance libre. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2021

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Gynoflor comprimés vaginaux **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé vaginal à 900 mg contient un lyophilisat de culture de *Lactobacillus acidophilus* d'au moins 10^8 germes vivants et 0,03 mg d'estriol **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés vaginaux **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reconstitution de la flore vaginale physiologique en cas de vaginose bactérienne survenant après la ménopause, en cas de vaginite atrophique, et en complément d'une hormonothérapie de substitution; Gynoflor peut également exercer des effets favorables lors d'une vaginose bactérienne survenant après un traitement anti-infectieux local ou systémique (thérapie de restauration de la flore vaginale, écoulement vaginal, infection vaginale). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie: **Population pédiatrique:** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Gynoflor dans la population pédiatrique. **Thérapie de restauration de la flore vaginale, écoulement vaginal, infection vaginale:** Appliquer 1 à 2 comprimés vaginaux par jour, le soir avant le coucher, pendant 6 à 12 jours. Le traitement doit être interrompu pendant les règles, puis être repris dès la fin des règles. **Vaginite atrophique:** Appliquer 1 comprimé vaginal par jour, le soir avant le coucher, pendant au moins 12 jours. Ensuite, il est recommandé d'appliquer une dose d'entretien de 1 comprimé vaginal, 2 à 3 jours par semaine. **Mode d'administration:** Insérer profondément les comprimés vaginaux dans le vagin, le soir avant le coucher. Il est préférable d'effectuer l'application en position allongée, avec les jambes légèrement fléchies. En cas de sécheresse vaginale, humidifier le comprimé avec de l'eau avant de l'introduire. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients; Affections malignes ou précancéreuses de la vulve et/ou du vagin; Suspicion ou confirmation d'un cancer du sein ou d'autres tumeurs œstrogène-dépendantes, par ex. métastases du cancer du sein, endométriose; Saignement vaginal d'étiologie indéterminée; Thrombophilie aiguë, affections thrombo-emboliques ou antécédents de ces affections en rapport avec un traitement antérieur à base d'œstrogènes; Affections hépatiques sévères. **EFFETS INDÉSIRABLES** Une irritation vulvo-vaginale (1,0%) a été observée dans quelques cas au début du traitement. Cet effet est transitoire et disparaît avec la poursuite du traitement. Une allergie aux excipients est possible, mais vraisemblablement exceptionnelle. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be; **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc. - Gyömrői út 19-21. - H-1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE178062 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE - DATE D'APPROBATION** 09/2021 - 10/2021.



ETAPE
1

Fluomizin®

Comprimé vaginal contenant 10 mg de chlorure de déqualinium

Le seul traitement local de la vaginose bactérienne disponible en vente libre et remboursé à 80%

Une solution efficace unique :

- Spectre anti-infectieux le plus large contre tous les agents pathogènes pertinents dans les infections vaginales (in vitro)¹
- Utilisation sûre pendant la grossesse et l'allaitement²
- Bonne alternative aux antibiotiques³

* Si nécessaire sur le plan médical

1. Lopos dos Santos Santiago G et al, BMC Research Notes 2012, 5:151
2. RCP Fluomizin 10/2021.
3. Vives A J et al, Dequalinium chloridate use in adult Spanish women with bacterial vaginosis: an observational study. J Obstet Gynaecol. 2022 Jan;42(1):103-109.



1 comprimé vaginal par jour pendant 6 jours.
Disponible en vente libre dans la pharmacie et remboursé à 80%.



ETAPE
2

Gynoflor®

Comprimé vaginal contenant 0,03 mg d'estriol et 10^8 de *Lactobacillus acidophilus*

Reconstitution de la flore vaginale

- Grâce à une combinaison unique d'estriol et de *Lactobacillus acidophilus*
- Peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement



1 à 2 comprimés vaginaux par jour pendant 6 à 12 jours.

Médicament soumis à prescription médicale. A conserver au réfrigérateur.

division Vigilance; Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be; **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter

division Vigilance; Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be; **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc. - Gyömrői út 19-21. - H-1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE178062 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE - DATE D'APPROBATION** 09/2021 - 10/2021.



GEDeon RICHTER

Health is our mission

KEDP/DAE4B8/LUX, date of creation 09/2023



La toxoplasmose

*La toxoplasmose est une infection opportuniste chez l'homme, causée par *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) et l'une des plus importantes zoonoses au niveau mondial. Le parasite est décrit comme «le plus efficace» et «l'apicomplexe modèle» car il peut apparemment infecter toute cellule nucléée chez n'importe quel animal à sang chaud. Tout comme son cycle de reproduction, les manifestations de la maladie sont complexes, allant de l'absence apparente de symptôme chez le patient immunocompétent à l'encéphalite mortelle chez l'immunodéprimé.*

On considère qu'environ 2 milliards de personnes sont infectées de manière chronique dans le monde et l'on estime actuellement à 40-45% les adultes porteurs d'Ac développés après une primo-infection. Ceux-ci sont protecteurs et persistent toute la vie.

Cycle de reproduction

Le cycle parasitaire fait intervenir une multiplication sexuée qui s'effectue dans l'épithélium digestif des chats et autres félinés (hôtes définitifs) et une multiplication asexuée qui a lieu dans différents tissus chez les mammifères homéothermes et les oiseaux (hôtes intermédiaires).

La phase sexuée a lieu exclusivement chez les félinés en raison d'un déficit particulier de l'activité delta-D-saturase intestinale. L'hôte définitif est contaminé lors de l'ingestion de

viande crue contenant des kystes ou d'éléments souillés par des oocystes. Lors de la digestion, les formes haploïdes bradyzoïtes sont libérées des kystes et envahissent les entérocytes.

Après différentes phases de reproduction asexuée, des générations de mérozoïtes envahissent à nouveau l'intestin avant de se différencier en plusieurs microgamétocytes qui évolueront en 16 à 30 microgamètes mobiles flagellés ou en un macrogamète qui deviendra une macrogamète sédentaire. La fécondation donne des zygotes diploïdes qui s'entourent d'une paroi multicouche et s'appellent alors oocystes. La méiose a lieu, formant 8 sporozoïtes haploïdes infectieux contenus dans 2 sporocystes à l'intérieur d'un oocyste. L'excrétion fécale des oocystes dure de 7 à 15 jours après la contamination, le temps que l'immunité active soit mise en place.

Les oocystes présents dans les fèces félines se retrouvent dans l'environnement où ils peuvent survivre pendant des mois voire des années grâce à une paroi extrêmement résistante. Ils ne sont pas directement infectants lors de leur émission mais le deviennent après sporulation (1 à 5 jours).

L'hôte intermédiaire se contamine par ingestion d'oocystes présents dans l'environnement ou de viande contaminée. Lors de la digestion d'oocystes, les sporozoïtes libérés envahissent les cellules intestinales et se transforment en tachyzoïtes qui se disséminent dans tout le corps.

S'il s'agit de viande contaminée, ce sont les bradyzoïtes qui sont libérés dans l'intestin, envahissent les entérocytes, se différencient en tachyzoïtes qui se disséminent. Après une brève parasitémie de quelques jours, les micro-organismes s'enkystent dans tous les tissus, en particulier le muscle strié et le cerveau. Ces kystes peuvent se retrouver dans la viande de boucherie et être source de contamination de l'hôte définitif ou d'un nouvel hôte intermédiaire par ingestion.

Les tachyzoïtes se reproduisent de façon asexuée et rapide jusqu'à ce que la réponse immunitaire les pousse à se transformer à nouveau en bradyzoïtes

qui s'enveloppent d'une paroi, formant un kyste à l'intérieur de la cellule hôte. Un kyste mature peut contenir un grand nombre de bradyzoïtes et un seul bradyzoïte peut entraîner une infection chez l'hôte.

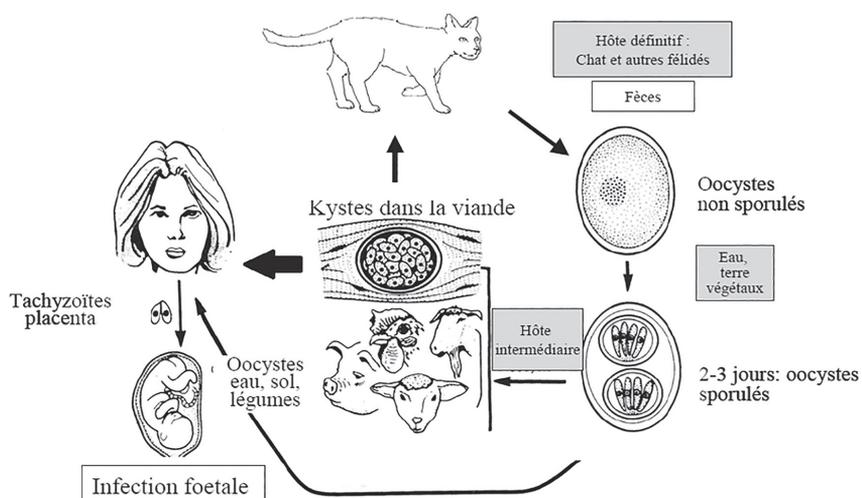
Chez l'homme, l'infection peut aussi se transmettre par passage transplacentaire du tachyzoïte ou la transplantation d'un organe contaminé.

C'est donc essentiellement en ingérant les aliments (ou l'eau) souillés par les déjections félines (oocystes) ou la viande contaminée (kyste dormant) que l'homme s'infecte. Le simple fait de porter à la bouche des doigts contaminés (jardinage, changement de litière féline, manipulation de viande crue ou de fruits et légumes contaminés, utilisation d'ustensiles de cuisine ayant servi à préparer ces aliments) suffit pour être infecté.

Clinique

Chez un hôte immunocompétent, les tachyzoïtes sont rapidement supprimés par une réponse immunitaire dans laquelle IFN- γ (produit par les cellules T CD4+) joue un rôle central. L'infection est généralement asymptomatique ou provoque des symptômes légers nécessitant rarement une intervention : syndrome grippal pouvant associer une fièvre légère, mal de gorge souvent peu intense, céphalées et parfois discrète éruption cutanée, myalgies, fatigue. Les adénopathies, inconstantes, disparaissent spontanément.

Cependant la différenciation des tachyzoïtes en bradyzoïtes conduit à la formation de microkystes à longue durée de vie dans les muscles et le



cerveau. Ceux-ci persistent peut-être à vie, sous le contrôle de processus dépendants de l'IFN- γ . Par ailleurs, *T. gondii* a été associé à la schizophrénie et à des changements de comportement chez les humains, allant de la «rage au volant» à la tentative de suicide.

Une étude récente montre que la peur de l'échec serait moins présente chez les individus infectés et que la prévalence de l'infection est un prédicteur positif et cohérent de l'activité entrepreneuriale. Or des études expérimentales sur modèles animaux ont montré que l'infection avait un impact sur la déméthylation des promoteurs de certains gènes dans l'amygdale cérébrale des hôtes intermédiaires, modifiant les circuits dopaminergiques associés à la peur¹.

Chez le patient immunodéprimé, les kystes sont capables de se réactiver au stade aigu tachyzoïte (en présence d'Ac), ce qui est particulièrement préoccupant en cas de SIDA. La primo-infection ou la réactivation d'une infection ancienne se traduit par des lésions

cérébrales (céphalées, convulsions, parfois encéphalite toxoplasmique mortelle si elle n'est pas traitée), des troubles visuels, une pneumonie.

Durant la grossesse, la primo-infection peut conduire à une toxoplasmose congénitale. Le passage transplacentaire avec contamination foetale concerne environ 3/10.000 grossesses.

Le risque d'infection foetale augmente avec l'avancée de la grossesse: 5-10% des enfants lors de la contamination maternelle en début de grossesse contre \pm 30% en fin de grossesse. Cependant, les conséquences sont plus sévères lorsque l'infection a lieu en début de grossesse (fausse couche, mort foetale in utero, hydrocéphalie, malformations...).

Le nouveau-né infecté peut présenter un ictère, une éruption cutanée, une hépatosplénomégalie ou des convulsions.

Dans la grande majorité des cas, la contamination du fœtus n'entraîne aucune séquelle mais le risque existe. Le suivi de l'enfant est recommandé jusqu'à l'adolescence, des complications pouvant survenir dans de rares cas, avec développement d'un retard mental ou perte de la vue voire de l'audition

«On considère qu'environ 2 milliards de personnes sont infectées de manière chronique dans le monde et l'on estime actuellement à 40-45% les adultes porteurs d'Ac développés après une primo-infection.»

Virulence de souche²

Trois principaux génotypes de *T. gondii* sont identifiés, tous peuvent infecter l'homme.

En Europe, seules 3 espèces de félins sauvages sont répertoriées: le chat constitue la niche écologique disponible, ce qui favorise probablement la transmission d'un nombre limité de souches adaptées à cet hôte. Les souches de type II et dans une moindre mesure de type III sont largement prédominantes en milieu domestique et sauvage.

En Amérique du Nord, les souches domestiques sont comparables à celles d'Europe mais d'autres dominent en milieu sauvage, avec une proportion importante de souches atypiques uniques identifiées dans la faune sauvage mais aussi chez les animaux domestiques en pâturage. On a récemment établi une association entre souches atypiques et incidence de maladies oculaires et systémiques sévères chez l'immunocompétent.

Dans les pays tropicaux d'Amérique du Sud, la diversité génétique est élevée avec une proportion im-



portante de souches atypiques. En Guyane française, de nombreux cas de «toxoplasmose amazonienne», maladie multiviscérale mortelle, ont été décrits chez des personnes immunocompétentes en bonne santé. Par ailleurs, les formes oculaires sévères (choriorétinite, uvéite) deviennent un problème de santé publique dans certains pays d'Amérique du Sud.

On dispose de peu de données concernant le milieu sauvage en Asie et en Afrique.

Prévention

La sérologie est recommandée dès avant la conception; chez les patientes enceintes non immunisées, elle est contrôlée tous les mois à la recherche d'une séroconversion.

Les recommandations aux femmes enceintes ou aux personnes immuno-déprimées séronégatives font appel

«Tout contact direct ou indirect avec les chats et leur litière doit être évité au maximum.»

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



Zoonose majeure

La toxoplasmose est une zoonose majeure, touchant essentiellement des populations à risque (femme enceinte, immunodéprimé, greffé) mais de par le monde, des souches plus virulentes peuvent provoquer une maladie sévère voire mortelle chez la personne immunocompétente en bonne santé. La mondialisation des échanges (transport de viande contaminée, d'animaux domestiques ou de ravageurs) pourrait contribuer à la propagation de nouvelles souches. Des cas de toxoplasmose humaine sévère ont en effet été rapportés en France en raison de la consommation de viande chevaline importée d'Amérique du Sud et du Nord, contaminée par des souches hautement pathogènes.



au lavage soigneux des légumes et de tout ce qui a été en contact avec la terre, la cuisson suffisante de la viande (rouge ou blanche) à minimum 67°C.

Une hygiène renforcée des surfaces destinées à la cuisine, des ustensiles de cuisine après chaque utilisation et le port de gants ou le lavage des mains au savon, avec brossage des ongles, avant et après avoir jardiné ou touché des objets souillés par de la terre ou avoir manipulé des aliments.

La litière du chat doit être lavée à l'eau bouillante quotidiennement, de préférence par une autre personne (ou port de gants). Tout contact direct ou indirect avec les chats et leur litière doit être évité au maximum.

La congélation de la viande à -12°C à cœur pendant 3 jours élimine les kystes du parasite.

Il est à remarquer que les griffures du chat ne sont pas à risque, de même que les chats sans contact avec l'extérieur et recevant une alimentation

traitée par la chaleur (conserves et croquettes indemnes de parasites)

Traitement

Il ne concerne que les cas symptomatiques.

Le traitement antiparasitaire est souvent une bithérapie à base de pyriméthamine et sulfadiazine, avec complément en acide folique. Il est très efficace mais à risque de complications graves.

Si le fœtus est contaminé, le traitement est à poursuivre pendant 1 an après l'accouchement.

Chez l'immunodéprimé, le risque de réactivation d'une ancienne contamination peut être diminué par le triméthoprime/sulfaméthoxazole.

De nombreuses recherches sont en cours pour contrôler cette zoonose³, qu'il s'agisse de l'éducation du public, de la sécurité des aliments et de l'eau, de nouveaux médicaments (inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique, de la chaîne de transport d'électrons mitochondriaux, de la protéine kinase-1 dépendant du

calcium, de la synthèse des acides gras, de modification des histones, de la biosynthèse des isoprénoïdes, de la synthèse des protéines). Sont aussi approchées l'immunothérapie (immunisation passive, Ac monoclonaux et cellules CAR T, cytokines et chimiokines ou médicaments immunomodulateurs), la vaccination (notamment pour l'hôte définitif) et l'utilisation des nanotechnologies à but thérapeutique. ■

Références:

Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments: «Toxoplasma gondii» - ANSES - mai 2021. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK-2016SA0271Fi.pdf>

1. T. Desmettre, Toxoplasmosis and behavioural changes, *Journal Français d'Ophthalmologie*, Volume 43, Issue 3, 2020, Pages e89-e93, ISSN 0181-5512, <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.01.001>.
2. L. Galal, A. Hamidovi, M.L. Dardé, M. Mercier, Diversity of *Toxoplasma gondii* strains at the global level and its determinants, *Food and Waterborne Parasitology*, Volume 15, 2019, e00052, ISSN 2405-6766, <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00052>.
3. Nicholas C. Smith, Cibelly Goulart, Jenni A. Hayward, Andreas Kupz, Catherine M. Miller, Giel G. van Dooren, Control of human toxoplasmosis, *International Journal for Parasitology*, Volume 51, Issues 2-3, 2021, Pages 95-121, ISSN 0020-7519, <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.11.001>.

«La sérologie est recommandée dès avant la conception et tous les mois chez les patientes enceintes non immunisées.»

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

MODE D'ADMINISTRATION : **Posologie** : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser une absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Lors de l'instauration du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement. Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les fibromes utérins régressent lors de la ménopause débute. Il est recommandé de réaliser un examen DXA après un an de traitement. **Propriétés contraceptives de Ryeqo** : Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'instauration du traitement, car l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début du traitement. Après au moins un mois d'utilisation de Ryeqo, Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, avant d'arrêter le traitement, il convient de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement. **Oubli de comprimés** : En cas d'oubli d'un comprimé, le traitement doit être pris dès que possible et être poursuivi le jour suivant à l'heure habituelle. En cas d'oubli de comprimés pendant au moins deux jours consécutifs, une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants. **Populations particulières** : Sujets âgés Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les sujets âgés dans cette indication. Insuffisance rénale Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Insuffisance hépatique Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique. **Population pédiatrique** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans l'indication du traitement des symptômes modérés

à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. **Mode d'administration** : Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormonodépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur (8,3 %) et les saignements utérins (4,7 %). **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques** : Fréquent : Irritabilité. **Affections vasculaires** : Fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Alopecie, hyperhidrose, sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angioedème, urticaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : Saignements utérins (inclut les métrorragies et métrorragies), kyste mammaire, diminution de la libido. Peu fréquent : Expulsion des fibromes utérins. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables

Présentation	Prix Public
RYEQO® 40 MG/ 1 MG/ 0.5 MG COMP PELL 84	€ 246,18

Ryeqo®
rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone

Un parfait équilibre

Le 1^{er} antagoniste de la GnRH oral avec une thérapie de substitution[†] en Europe pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques.^{1‡}

- Efficacité et sécurité combinées^{2,4}**
- Réduit significativement les saignements menstruels²**
- Réduit significativement la douleur pelvienne^{2,5}**
- Améliore la qualité de vie⁶**
- Bonne tolérance¹**
- Préservation de la densité minérale osseuse¹**
- Inhibe l'ovulation et offre une contraception adéquate après 1 mois de traitement¹**
- 1 comprimé par jour, par voie orale¹**

100 % remboursé

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 : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé. Site internet : www.guichet.lupharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 04/2023.

[†] Add-back therapy, [‡] Symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

* L'ovulation revient rapidement après l'arrêt du traitement.

1. Ryeqo® SmPC, latest approved version. 2. Al-Hendy A et al. N Eng J Med 2021; 384:630-642. 3. Al-Hendy A et al Obstet Gynecol. 2022 Dec 1;140(6):920-930. 4. Syed YY. Drugs. 2022 Oct;82(15):1549-1556. 5. Stewart EA et al. Obstet Gynecol. 2022 Jun 1;139(6):1070-1081. 6. Stewart EA et al. Am J Obstet Gynecol. 2023 Mar;228(3):320.e1-320.e11
KEDP/DAE89F/LU. Date of creation 10/2023. E.R. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden



GEDEON RICHTER
Health is our mission

Il n'y a pas une mais des douleurs d'épaule...

Les douleurs d'épaule représentent un motif fréquent de consultation en médecine générale puisque c'est le troisième motif de consultation pour douleurs musculosquelettiques après les lombalgies et les gonalgies, ce qui correspondait à environ 1,3% des consultations de médecine générale en Australie et près de 14% des adressages au kinésithérapeute au Royaume-Uni. A l'heure actuelle, on ne dispose pas de chiffres précis pour le Luxembourg, mais les praticiens semblent rencontrer cette pathologie de plus en plus fréquemment.

Dr I. Catala



Dans les cohortes internationales, la prévalence de la douleur d'épaule en population générale varie de 6,9% à 26%. En France, en population tout venant âgée de 30 à 69 ans (1/3 de personnes inactives), la prévalence de la douleur d'épaule persistante (durant au moins 30 jours) est de 20% chez les hommes et 22,7% chez les femmes (données de la cohorte Constances).

Tendinopathies, ténosynovite, bursopathies...

Les tendons et leurs gaines, ainsi que les bourses séreuses, peuvent être le siège de pathologies traumatiques et microtraumatiques, mais également inflammatoires, microcristallines, infectieuses, métaboliques, tumorales et iatrogènes. La multiplicité de ces étiologies doit faire préférer le terme de tendinopathie à celui de tendinite.

- La tendinopathie correspond à l'atteinte du tendon souvent en regard d'une poulie ou au contact d'une irrégularité.
- Une ténosynovite est une atteinte primitive de la gaine synoviale entourant certains tendons.
- Une ténopériostite, ou une enthésopathie, correspond à la pathologie d'insertion du tendon ou du ligament dans l'os.

Les bourses séreuses font partie des

structures permettant de faciliter les frottements de l'organisme. Dans l'appareil locomoteur, les bourses permettent ainsi une interface entre l'os et un tendon, un muscle ou même la peau. Elles peuvent être le siège d'une pathologie mécanique, inflammatoire ou infectieuse. Toutes ces pathologies sont regroupées sous le terme de bursopathies.

Interrogatoire et examens complémentaires

L'interrogatoire précise le geste ayant déclenché le symptôme : geste répétitif sportif ou professionnel, ou geste traumatique. La douleur est de rythme mécanique le plus souvent, avec, parfois, la transformation progressive en un rythme mixte (douleur incomplètement soulagée au repos ou douleur nocturne lors de l'appui).

L'examen clinique va rechercher la triade diagnostique :

- Une douleur à l'insertion ou sur le trajet tendineux, une douleur à la palpation du tendon.
- Une douleur à l'étirement passif du tendon.
- Puis une douleur à la contraction musculaire contre résistance.

À l'inverse, les mobilités passives de l'articulation qui ne mobilisent pas le tendon sont strictement indolores.

Un bilan biologique peut être prescrit à la recherche d'un syndrome inflammatoire ainsi que des radiographies standard de la région douloureuse (souvent comparatives) qui permettent de vérifier l'intégrité de l'interligne articulaire, de rechercher l'existence d'une éventuelle tendinopathie calcifiante et, parfois, de visualiser l'épaississement du tendon ou de sa gaine. L'échographie peut être utile pour confirmer l'absence de rupture tendineuse, pour chercher un éventuel épanchement dans la gaine du tendon et pour guider l'injection péri-tendineuse de corticoïdes.

L'IRM est surtout utile pour confirmer l'origine inflammatoire d'une enthésopathie chronique.

L'épaule et ses mouvements

L'épaule est une articulation complexe dans laquelle les mouvements dans tous les plans de l'espace sont permis par :

3 articulations :

- Articulation gléno-humérale,
- Articulation acromio-claviculaire,
- Articulation sterno-claviculaire.

2 plans de glissement :

- Bourse sub-acromiale (en continuité avec la bourse sub-deltaïdienne),
- Espace scapulo-thoracique.

L'amplitude globale du mouvement d'élévation du bras est principalement

le résultat d'un mouvement coordonné de l'articulation gléno-humérale et de l'espace scapulo-thoracique. Le mouvement scapulo-thoracique comprend à la fois la rotation et la translation et implique des rotations simultanées de la clavicule au niveau des articulations sterno-claviculaire et acromio-claviculaire.

L'examen clinique de l'épaule permet d'apprécier les différents composants anatomiques et d'orienter le diagnostic. Les tests à réaliser sont très codifiés.

Tendinopathie simple

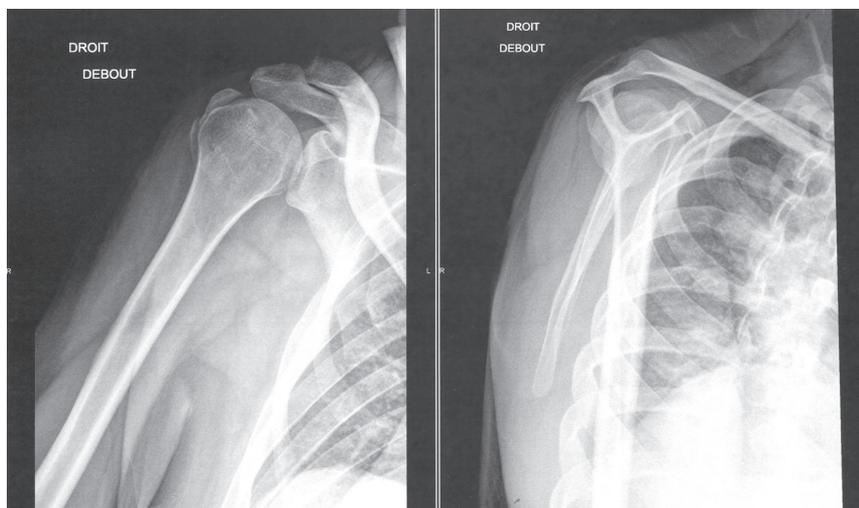
Elle est responsable d'une douleur de l'épaule déclenchée par des gestes spécifiques (en abduction surtout). L'examen clinique déclenche la douleur liée au conflit sous-acromial par la mobilisation active («accrochage douloureux» en abduction) ou passive (test de Neer et Hawkins) de l'épaule. Il permet également de provoquer la douleur par la mobilisation contrariée sollicitant le tendon atteint. L'échographie permet un bilan lésionnel, montrant parfois un épanchement de la gaine du tendon.

Le traitement repose essentiellement sur la rééducation fonctionnelle visant à l'apprentissage du recentrage dynamique de l'épaule par le renforcement des muscles abaisseurs et stabilisateurs de l'épaule afin d'éviter le conflit sous-acromial en abduction.

Épaule hyperalgique

Il s'agit le plus souvent d'une bursite hyperalgique compliquant une tendinopathie calcifiante. Les calcifications peuvent être longtemps latentes (asymptomatiques) ou à l'origine de douleurs chroniques (épaule douloureuse simple), mais elles peuvent s'exprimer de façon brutale par une douleur très intense empêchant tout mouvement et insomnante.

L'examen clinique est quasiment impossible, toute mobilisation active ou passive de l'épaule est très douloureuse. Une fièvre modérée (inférieure à 38°C) est possible, de même que l'existence d'un syndrome biologique inflammatoire avec polynucléose.



Radiographie de l'épaule gauche de face: calcification du tendon du supra-épineux partiellement migrée dans la bourse sous-acromiodeltoïdienne.

L'examen radiographique des épaules retrouve les calcifications sur une ou plusieurs incidences (rotation neutre, latérale et médiale et profil). Les calcifications sous-acromiales sont souvent bilatérales, même si une seule épaule est douloureuse.

Lors d'une crise hyperalgique, la calcification devient souvent hétérogène, mal limitée et elle peut migrer plus ou moins complètement dans la bourse sous-acromiodeltoïdienne; elle peut

parfois disparaître.

Le traitement comporte la prescription d'antalgiques (morphiniques si nécessaire), d'AINS; l'injection péri-tendineuse de corticoïdes est en général très efficace.

Épaule pseudo-paralytique, ou rupture de la coiffe des rotateurs

La rupture traumatique de la coiffe des rotateurs peut survenir chez le sujet

Facteurs de risque de douleurs de l'épaule

Certains facteurs sont associés à une durée d'évolution prolongée et doivent être dépistés dès le début de la prise en charge: ce sont les facteurs personnels et psychosociaux d'un risque accru de passage à la chronicité.

Les facteurs personnels sont:

- Un âge compris entre 45 et 54ans;
- Le sexe féminin (sujet encore débattu);
- Des cervicalgies associées;
- Des douleurs intenses;
- Une durée des symptômes > 3 mois;
- Un antécédent traumatique;
- Un IMC élevé;
- Des comorbidités ou un état de santé perçu comme mauvais par le patient;
- Un antécédent de douleur de l'épaule;
- Un syndrome anxiodépressif;
- Une appréhension des gestes susceptibles de provoquer la douleur.

Les facteurs psychosociaux et environnementaux (étudiés uniquement dans des populations de patients ayant une rupture de coiffe opérée) sont:

- Une pression de l'employeur;
- Une insatisfaction professionnelle;
- Un isolement social;
- Une notion d'arrêt de travail prolongé dans les 3 années précédant la douleur d'épaule;
- Une inactivité professionnelle;
- Des bénéfiques secondaires.

Manoeuvre		Position anatomique de référence	Manoeuvre
Yocum	Conflit sous-acromial	Le malade place sa main à plat sur l'épaule opposée saine, coude fléchi à 90°.	Le malade décolle son coude du thorax contre résistance.
Neer	Conflit sous-acromial	L'examineur bloque la scapula par un appui sur le moignon de l'épaule.	Élévation passive du membre supérieur en rotation interne et antépulsion.
Hawkins	Conflit sous-acromial	Rotation interne avec l'épaule à 90° d'antépulsion, avant-bras fléchi à 90°.	Rotation interne passive.
Jobe	Supra-épineux	Bras à 90° d'abduction dans le plan scapulaire, rotation interne (pouce tourné vers le sol).	Abduction contre résistance.
Patte	Infra-épineux	Bras à 90° d'élévation dans le plan scapulaire, avant-bras fléchi à 90°.	Rotation externe contre résistance.
Gerber	Subscapulaire	Rotation interne mains dans le dos.	Rotation interne contre résistance.
Palm up test	Long biceps	Bras à 90° d'antépulsion en rotation externe.	Flexion coude/antépulsion épaule contre résistance.



Respect de l'interligne articulaire gléno-huméral dans la capsulite rétractile.

jeune mais elle est exceptionnelle. Elle survient habituellement chez des patients âgés, présentant des lésions tendineuses dégénératives. Chez le sujet jeune, il s'agit d'une urgence chirurgicale. À l'inverse, chez le sujet âgé, le tableau pseudo-paralytique est caractérisé par une perte de la mobilité active sans déficit neurologique avec des mobilités passives conservées. Il peut s'agir d'une rupture partielle, le plus souvent du supra-épineux. Le patient ne peut alors résister à la pression exercée lors du test de Jobe. Il peut s'agir également d'une rupture complète qui, parfois, aboutit à une impotence fonctionnelle totale.

Les radiographies ne montrent que des signes indirects de rupture de coiffe: diminution de la hauteur acromiohumérale avec ascension de la tête humérale, rupture du cintre glénohuméral, condensation et ostéophytose à la partie inférieure de l'acromion puis une excentration de la tête humérale avec le développement d'une arthrose scapulohumérale excentrée. La première phase du traitement de cette rupture de la coiffe des rotateurs est la rééducation, passive dans un premier temps, puis active, avec travail en isométrique et dynamique, de manière à renforcer les muscles abaisseurs (grand dorsal, grand pectoral) et stabilisateurs de l'épaule.

Une indication de réparation chirurgicale de la coiffe (à ciel ouvert ou sous arthroscopie) ne se discutera qu'en cas d'échec du traitement médical et rééducatif d'une coiffe ayant une trophicité musculaire satisfaisante et si l'état physiologique du patient permet l'intervention.

Les imageries complémentaires (arthroscanner ou IRM) ne seront demandées qu'en cas d'échec du traitement médical, lorsqu'une réparation chirurgicale de la coiffe est discutée.

Épaule gelée ou capsulite rétractile

Il s'agit d'une rétraction de la capsule articulaire de l'épaule. Elle peut être secondaire à une tendinopathie aiguë ou chronique ou être primitive et relève alors de l'étiologie des algoneurodystrophies ou syndrome douloureux régional complexe.

Le jeu articulaire de l'épaule est limité activement et passivement. Le diagnostic est suspecté par l'examen clinique retrouvant la limitation passive de l'articulation alors même que l'interligne articulaire glénohumérale est normal sur les clichés radiographiques, faisant ainsi la différence avec une arthrose de l'épaule. L'arthrographie opaque n'est réalisée qu'en cas de doute diagnostique, avec fréquemment une sensation de résistance à l'injection de

produit de contraste. Deux éléments caractérisent la rétraction capsulaire: la diminution de la capacité articulaire (< 8 mm) et la disparition des récessus supérieur et surtout inférieur. On ne retrouve sur l'arthrographie ni épanchement intra-articulaire ni rupture de la coiffe des rotateurs.

Son traitement repose essentiellement sur la rééducation indolente. Une capsulodistension de l'épaule peut être proposée couplée à l'arthrographie et suivie immédiatement par une rééducation plus intense pour gagner plus rapidement en amplitude articulaire. ■

Références:

- Conduite diagnostique devant une épaule douloureuse non traumatique de l'adulte et prise en charge des tendinopathies de la coiffe des rotateurs. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3459565/fr/conduite-diagnostique-devant-une-epaule-douloureuse-non-traumatique-de-l'adulte-et-prise-en-charge-des-tendinopathies-de-la-coiffe-des-rotateurs
- Burbank K, Stevenson J, Czarnecki G et coll. Chronic shoulder pain: part I. Evaluation and diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008 Feb 15;77(4):453-60.
- Murphy R, Bintlcliffe F. Ask the expert: assessment of shoulder pain in primary care. *BMJ*. 2023 Jul 7;382:p1255. doi: 10.1136/bmj.p1255.
- Millar N, Meakins A, Struyf F et coll. Frozen shoulder. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Sep 8;8(1):59. doi: 10.1038/s41572-022-00386-2.

Vydura® 75mg

oral lyophilisate
rimegepant

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

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 adults¹
- Preventive treatment of episodic migraine in adults who have at least 4 migraine attacks per month.¹

Orally disintegrating tablet
No Water needed¹

▼ 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_{max} 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_{max}. 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_{max} 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_{max} 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; E-mail: 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 website¹

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





Les Carroz d'Araches: une magnifique station familiale

Les grandes stations ont toujours la cote auprès des fanatiques de ski mais certaines petites stations offrent de nombreux avantages insoupçonnés. Prix plus abordables, domaine skiable moins surchargé et le charme de petits villages typiques très agréables.

S. Stauner-Facques - Photos: Tristan Shu

C'est le cas de la station Les Carroz d'Araches située à 1140 m d'altitude, qui offre un domaine skiable d'exception au cœur des Alpes en Haute-Savoie.

Un bel emplacement

À proximité immédiate du Mont Blanc, la station vous propose de skier

sur le petit massif ou le grand massif: en tout, 265 km de pistes, 80 remontées mécaniques pour vous transporter dans l'endroit qui jouit d'un enneigement parmi les plus importants d'Europe. Des pistes variées, un accès direct vers 5 stations (Les Carroz, Morillon, Flaine, Samoëns et Sixt). Le panorama étonnant et exceptionnel à 360° avec une vue imprenable sur le

«Le panorama étonnant et exceptionnel à 360° avec une vue imprenable sur le Mont Blanc est le principal atout apprécié de tous.»

Mont Blanc est le principal atout apprécié de tous.

Vous trouverez des pistes tracées entre les sapins ou de grands boulevards selon vos envies. Des champs de poudreuses et un retour en station «skis aux pieds»: pas de galère, que du plaisir.

C'est le lieu de vacances idéal pour les enfants et leurs familles mais aussi pour les personnes qui aspirent à la tranquillité.

La station est une authentique station de ski village avec ses chalets d'alpage, ses fermes restaurées, ses chapelles et oratoires.

Petit village, grand ski

La station des Carroz est incontournable pour les skieurs invétérés: ceux qui veulent du ski sportif - celui qui décoiffe et qui donne des courbatures - ceux qui préfèrent un ski contemplatif - sillonnant entre les sapins au gré des pistes au charme inégalable - et ceux



qui ne veulent jamais faire deux fois la même descente.

En Haute-Savoie, au pied du Grand Massif (5 stations sont reliées skis aux pieds: Flaine, Les Carroz, Morillon, Samoëns et Sixt-Fer-à-Cheval) et à quelques encablures de Chamonix, elle est une station comme on les aime: authentique et chaleureuse avec son format «village de montagne», surprenante avec son ski hors norme, insoupçonné!

Après l'effort, le réconfort

Profiter de la montagne c'est aussi découvrir les spécialités gastronomiques savoyardes que les restaurateurs du domaine savent si bien mettre en valeur. Les bars et les restaurants des Carroz vous accueillent pour une version nocturne de la vie à la montagne.

Les plaisirs de la glisse

Voici toutes les activités qu'il est possible de pratiquer dans la station: ski, ski de fond, ski de randonnée,

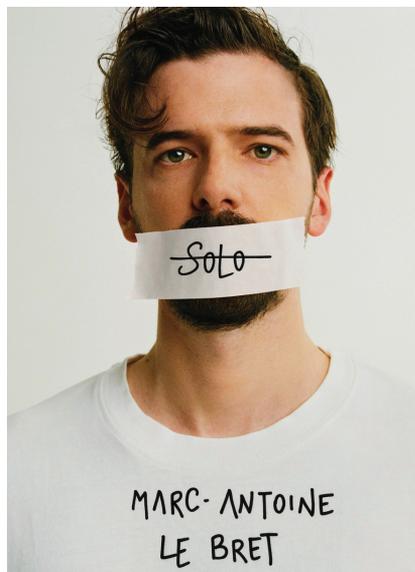
Les activités particulières aux Carroz

- **Le snowscoot:** c'est un engin composé d'un cadre, de deux planches différentes similaires à des snowboards, d'une fourche et d'un guidon pour orienter la planche avant. La planche arrière est fixée au cadre et celle avant est solidaire de la fourche. À tester!
- **L'airboard.** Vous connaissez? Non? Faites alors sans hésiter l'expérience de ce gros matelas gonflable qui glisse à toute allure sur les pistes. Les sensations sont garanties.
- **La montgolfière** pour admirer les merveilleux paysages alpins de la station.
- **Le parapente/delta:** pour découvrir, vous initier ou vous perfectionner au vol libre. Impressionnant à regarder en tous cas.
- **Conduite en chiens de traîneaux** dans la pure tradition du chien nordique et dans le respect de la nature. Découverte de paysages et de superbes sensations.



snowboard, free ride... toutes les glisses que vous aimez se pratiquent sur les pistes des Carroz. ■

**Infos utiles ou réservations à l'office du tourisme: lescarroz.com
Tél.: 00 334 50 90 00 04**



Spectacle

Marc-Antoine Le Bret

La fin de l'humanité est proche! C'est ce que d'éminents chercheurs prédisent, et d'ailleurs, le changement climatique est déjà en cours. A travers la voix de personnalités, Marc Antoine Le Bret vous fait découvrir en avance tout ce que n'aurez sûrement pas le temps de voir en vrai.

C'est le spectacle de la fin du monde, avant la fin du monde! En bien plus drôle!

Marc-Antoine Le Bret est génial avec son public qu'il met en avant, il est

quelque peu impertinent mais tout est fait en finesse et avec beaucoup d'intelligence. Ses imitations sont exceptionnelles, il est très fort. Et au-delà des imitations très réalistes, ses blagues sont à mourir de rire. C'est un artiste talentueux qui a un rythme fou lors de ses spectacles.

Samedi 13 janvier 2024 au CHAPITO du Casino 2000.
Ouverture à 19h30 et show à 20h30 - Tarif: à partir de 32€ - casino2000.lu

Concert

Michel Sardou

Quatre ans après sa «*Dernière danse*» qui avait réuni plus de 450.000 spectateurs, Michel Sardou crée la surprise en annonçant son grand retour sur scène pour «*Je me souviens d'un adieu*» une tournée qui passera en France, en Belgique et en Suisse.

C'est évidemment un spectacle maîtrisé qui sera donné par un des monstres sacrés de la chanson française. Une voix incroyable, des choix de chansons parfaits, une orchestration à couper le souffle. Le chanteur ne déçoit jamais son public, c'est vraiment un homme de scène. Le public aura droit à ses classiques intemporels qui sont des incontournables que tout le monde connaît par coeur.

Michel Sardou interprétera ses plus grands succès, entouré d'un orchestre d'une vingtaine de musiciens.

Vendredi 12 janvier 2024 au Galaxie d'Amnéville - Tarif: à partir de 39€ - label-ln.fr

Projet expérimental

The Collective Laboratory



©Diana Parika

Le Mudam présente «*The Collective Laboratory*», un projet expérimental et ouvert qui transforme les salles d'exposition du premier étage en espaces de résidence d'artiste. Six collectifs d'édition et de performance indépendants, basés dans cinq villes européennes sont invités à investir les galeries vides pendant sept semaines. Ce projet hybride est une réponse au manque d'espaces de résidences d'artistes, qui conduit les artistes à se tourner de plus en plus vers des approches collaboratives et des pratiques collectives comme outils pour repenser, remanier et parfois contourner les modèles et méthodologies institutionnels.

«*The Collective Laboratory*» cherche à soutenir ces collectifs en leur fournissant les infrastructures, les ressources financières et matérielles auxquelles ils n'ont pas toujours accès, tout en partageant leur volonté de repenser l'utilisation des espaces et moyens institutionnels.

Du 13 octobre 2023 au 07 janvier 2024 au MUDAM Luxembourg. www.mudam.com



©Richard Melou

Flexofytol[®] FORTE



Articulations, muscles & tendons¹ :

EXIGEZ LE MEILLEUR !



Formulation exclusive & action synergique

Curcuma • Boswellia • Vitamine D

Excellente tolérance

**Curcumine étudiée scientifiquement
en double aveugle contre placebo²**

Utilisation simplifiée

1 comprimé - 1 à 2 x / jour



Disponible en 28 comprimés et 84 comprimés

www.flexofytol.be

¹ Le curcuma contribue au maintien de la flexibilité et de la souplesse des articulations et des tendons. Le boswellia contribue au maintien de la flexibilité et de la souplesse des articulations. La vitamine D contribue au maintien d'une fonction musculaire normale. • ² Liuting Zeng et al. 2021

NOVEMBRE 2023

Mardi 21 novembre de 19h00 à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES ORTHOLUX

Thème: L'orthopédie, une histoire de 36 ans

Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg 1^{er} étage, 9 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg

Info: www.hopitauxschuman.lu

Mercredi 22 novembre à 18h30
25^{ÈME} COLLOQUE LUXEMBOURGEOIS
DE RYTHMOLOGIE

Thème: FA 2024, défis et opportunités

Orateurs: Pr. P. Kirchhof, Dr. J. Vijgen

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

Info: www.scl.lu

Mercredi 22 novembre de 18h00 à 19h30
CONFÉRENCE: «DEUIL INVISIBLE:
DONNONS UNE VOIX AUX PARENTS EN DEUIL
PÉRINATAL ET BRISONS LE TABOU»

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

Info: www.chl.lu

Judi 23 novembre de 18h30 à 19h30
HOMME CONTRE MOUSTIQUE:
GUERRE MONDIALE ZZZZZZZZ

Orateur: Alain Kohl - University of Glasgow

Lieu: Forum Da Vinci, 6 Boulevard Grande-Duchesse Charlotte, Luxembourg

Info: www.lih.lu/www.igds.lu

Mardi 28 novembre de 09h00 à 16h30
CONFÉRENCE: EMBOLISATIONS ARTICULAIRES

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

Info: www.chl.lu

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

Mercredi 29 novembre de 18h00 à 21h00
CONFÉRENCE MÉDICALE DU SERVICE NATIONAL
D'OPHTALMOLOGIE SPÉCIALISÉE (SNOS) -
HYBRIDE

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg

Info: www.hopitauxschuman.lu

Judi 30 novembre
LET'S TALK ABOUT SEX! LA CONTRACEPTION

Lieu: Planning familial, 6-10 rue de la Fonderie, L-1531 Luxembourg

Info: www.cesas.lu

Judi 30 novembre et samedi 1^{er} décembre
de 12h00 à 15h00
JOURNÉES DE SENSIBILISATION
AU DON DE MOËLLE

Lieu: Zithaklinik, 20-30 rue d'Anvers, L-1130 Luxembourg

Info: www.hopitauxschuman.lu

DÉCEMBRE 2023

Samedi 2 décembre de 09h00 à 16h00
INNOVATION ET COMPASSION:
SOIGNER LES TUMEURS NEUROLOGIQUES

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

Info: www.chl.lu

Mardi 5 décembre de 17h00 à 18h00
NARCOLEPSIE : QUOI DE NEUF? (HYBRIDE)

Orateur: Dr Julien Fanielle - Service de Neurologie, CHU Liège

Lieu: CHL Salle R1A, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Info: www.chl.lu

Samedi 9 décembre de 8h30 à 13h00
ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

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

Info: www.alformec.lu

FOR YOUR PATIENTS' WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- Disease control¹ beyond the dosing period^{1,3}
- Immune system recovery⁴ after dosing period^{1,2}
- Lowest⁵ monitoring burden of all currently approved high-efficacy DMDs over a 4 year horizon^{2,9}



MAVENCLAD®
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.¹¹



¹¹MAVENCLAD[®] est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) tel que défini par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie.³ ¹Le contrôle de la maladie fait référence à 75,6 % des patients qui sont restés sans rechute sans autre traitement au cours des années 3 et 4.² ¹¹Il est prévu que le plupart des patients retrouvent un nombre de lymphocytes normal ou une lymphopénie de grade 1 dans les 9 mois.³ ⁵Selon les informations accessibles au public au moment de la création - novembre 2020. ⁴Maximum de 20 jours de traitement oral au cours des 2 premières années, sans autre traitement nécessaire au cours des 2 années suivantes. Pour des informations importantes sur la sécurité, se référer au Résumé abrégé des caractéristiques du produit.²

1. Comi G et al. *Multi Scler Relat Disord.* 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. *Multi Scler.* 2018;24(12):1594-1604. 3. MAVENCLAD EU SmPC latest version. 4. Lemtrada[®] EU SmPC, January 2020. 5. Tecfidera[®] EU SmPC, January 2020. 6. Gilenya[®] EU SmPC, December 2019. 7. Tysabri[®] EU SmPC, April 2020. 8. Ocrevus[®] EU SmPC, April 2020. 9. Aubagio[®] EU SmPC, February 2020.

E.R./V.U.: Merck nv/sa - Ildefonse Vandammestraat 5/7B - 1560 Hoeilaart BE-MAV-00101 V5.0 - January 2023

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT MAVENCLAD 10 mg comprimés, 1 comprimé MAVENCLAD 10 mg comprimés, 4 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 5 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 6 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 7 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 8 comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 10 mg de cladribine. Excipients à effet notable : Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol.

FORME PHARMACÉUTIQUE Comprimé. Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre, portant la lettre « C » gravée sur une face et le nombre « 10 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques** MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).

Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP. **Posologie** La dose cumulée recommandée est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Si nécessaire sur des raisons médicales (par exemple, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise), le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé(s)) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous. Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4. La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée. **Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement** Le nombre de lymphocytes doit être : normal avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 ; d'au moins 800 cellules/mm³ avant le second cycle de traitement de l'année 2. Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir de comprimés de cladribine. **Répartition de la dose** La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

Tableau 1 Dose de cladribine par semaine de traitement selon le poids du patient au cours d'une dose annuelle de traitement

Tranche de poids kg	Dose en mg (nombre de comprimés) par semaine de traitement	
	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
40 à < 50	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)
50 à < 60	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)
60 à < 70	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)
70 à < 80	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
80 à < 90	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
90 à < 100	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)
100 à < 110	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)
110 et plus	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)

Le tableau 2 montre la répartition du nombre total de comprimés par semaine de traitement au cours des différentes semaines. Il est recommandé que les doses quotidiennes de cladribine, au cours de chaque semaine de traitement, soient prises à 24 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque la dose quotidienne comprend deux comprimés, les deux comprimés doivent être pris simultanément.

Tableau 2 Nombre de comprimés par jour de la semaine

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0

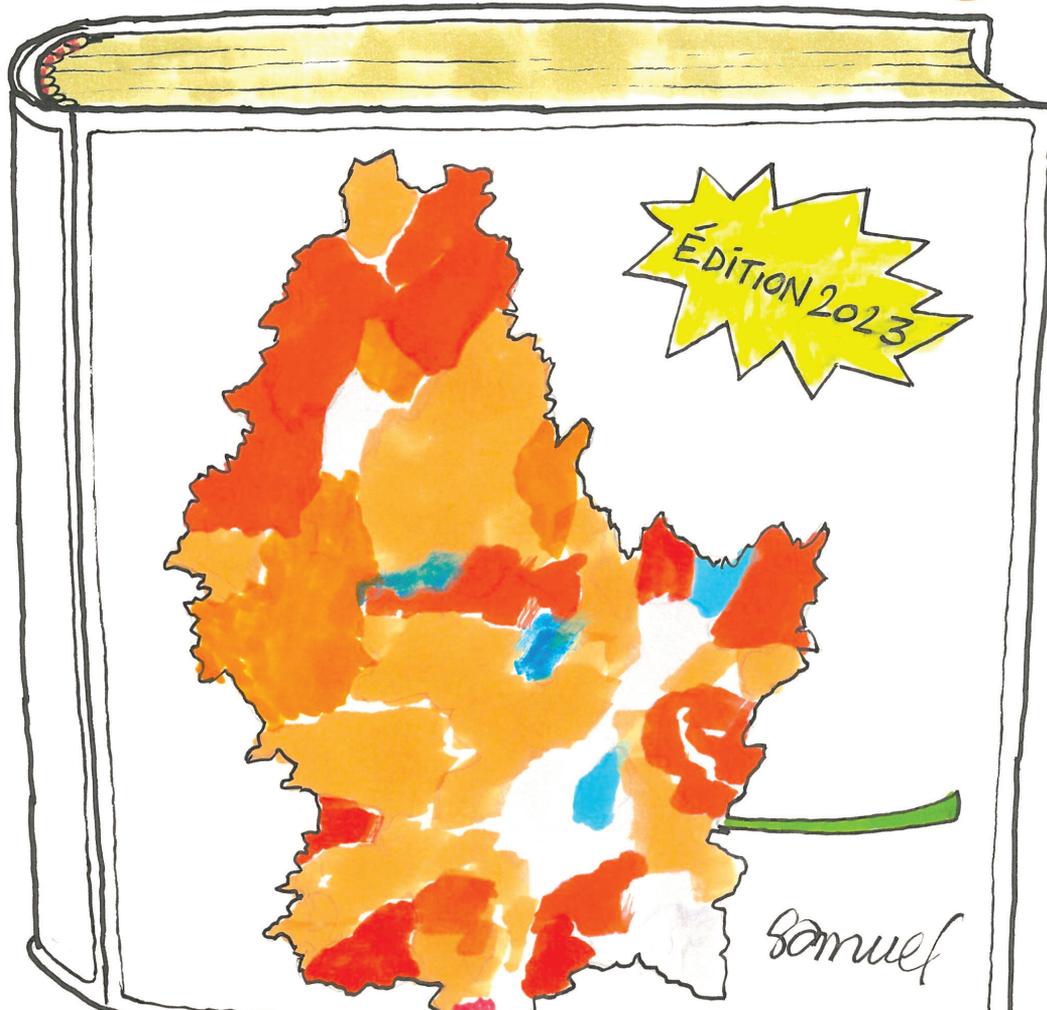
Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement. Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours. **Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale** Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement. **Populations particulières** **Insuffisance rénale**: Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire. La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, la cladribine est contre-indiquée chez ces patients. **Insuffisance hépatique**: Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considérée comme négligeable, en l'absence de données, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. L'utilisation de la cladribine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6). **Patients âgés**: En cas d'utilisation de la cladribine chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments. **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longtemps que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches, la surface manipulée des comprimés et les laver soigneusement après la prise. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection chronique active (tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur. Affection maligne évolutive. Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min). Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité**: Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique sont la lymphopénie (25,6%) et le zona (3,0%). L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ ou < 200 cellules/mm³) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4. **Tableau des effets indésirables**: Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont signalés par un astérisque (*). Les catégories de fréquence utilisées ci-après correspondent aux définitions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations**: Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique**: Très fréquent

: Lymphopénie. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. **Affections du système immunitaire**: Fréquent : Réactions d'hypersensibilité*, telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème. **Affections hépatobiliaires**: Peu fréquent : Atteintes hépatiques* **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent : Éruption cutanée, alopecie. Description de certains effets indésirables particuliers **Lymphopénie**: Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2 ; 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées. **Affections malignes**: Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patients traités [0,29 événement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années [0,15 événement pour 100 patient-années]). **Hypersensibilité**: Au cours des études cliniques menées chez des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, des réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par la cladribine (11,8 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (8,4 %). Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez 0,3 % des patients traités par la cladribine et aucun cas n'a été observé chez les patients ayant reçu le placebo. Les réactions d'hypersensibilité ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients traités par la cladribine et chez 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. **Atteintes hépatiques**: Après la mise sur le marché du médicament, des cas peu fréquents d'atteintes hépatiques, y compris des cas graves et des cas ayant conduit à l'arrêt du traitement, ont été signalés en association temporelle avec MAVENCLAD. Les événements transitoires des transaminases sériques étaient généralement supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des cas isolés d'élevations transitoires des transaminases sériques allant jusqu'à 40 fois la LSN et/ou des cas d'hépatites symptomatiques avec élévation transitoire de la bilirubine et icterus ont été observés. Le délai d'apparition était variable, la plupart des cas survenant dans les 8 semaines après le premier cycle de traitement (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspects**: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: non.fouirneffnet@ndsb.be e-mail: adr@mps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CÉDEX. Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crpv@chruvancy.fr ou **Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments**, 200, 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/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002 (4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005 (7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés) **REPRESENTANT LOCAL**: Merck n.v./s.a., Ildefonse Vandammestraat 5/7B, 1560 Hoeilaart, Belgique **MODE DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2022

Plus d'informations sur MAVENCLAD® sur www.mavenclad.be

Victor HUGO présente : LES FEUILLES D'AUTOMNE



N°162 NOVEMBRE 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
sstauer@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
Dr C. Biéva, 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

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





NOW REIMBURSED

**FOR ADULTS WITH MODERATELY
TO SEVERELY ACTIVE
ULCERATIVE COLITIS (UC)¹**



**FOR ADULTS WITH MODERATELY
TO SEVERELY ACTIVE
CROHN'S DISEASE (CD)¹**

RINVOQ[®] is a medicinal product subject to restricted medical prescription.

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment and for 4 weeks following the final dose of upadacitinib.

1. RINVOQ[®] SMPC latest version.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the SmPC for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets / RINVOQ 45 mg prolonged-release tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets. Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 15 mg of upadacitinib / RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets. Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 30 mg of upadacitinib / RINVOQ 45 mg prolonged-release tablets. Each prolonged-release tablet contains upadacitinib hemihydrate, equivalent to 45 mg of upadacitinib. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Prolonged-release tablet. RINVOQ 15 mg prolonged-release tablets: Purple 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a15'. RINVOQ 30 mg prolonged-release tablets: Red 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a30'. RINVOQ 45 mg prolonged-release tablets: Yellow to mottled yellow 14 x 8 mm, oblong biconvex prolonged-release tablets imprinted on one side with 'a45'. **Therapeutic indications:** Rheumatoid arthritis: RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. Psoriatic arthritis: RINVOQ is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more DMARDs. RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate. Axial spondyloarthritis: Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA): RINVOQ is indicated for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis in adult patients with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI), who have responded inadequately to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Ankylosing spondylitis (AS, radiographic axial spondyloarthritis):** RINVOQ is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy. Atopic dermatitis: RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy. **Ulcerative colitis:** RINVOQ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent. **Posology and method of administration:** Treatment with upadacitinib should be initiated and supervised by physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which upadacitinib is indicated. **Posology:** *Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis:* The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients with axial spondyloarthritis who have shown no clinical response after 16 weeks of treatment. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks. *Atopic dermatitis: Adults:* The recommended dose of upadacitinib is 15 mg or 30 mg once daily based on individual patient presentation. • A dose of 15 mg is recommended for patients at higher risk of venous thromboembolism (VTE), major adverse cardiovascular events (MACE) and malignancy (see section 4.4 of the SmPC). • A dose of 30 mg once daily may be appropriate for patients with high disease burden who are not at higher risk of VTE, MACE and malignancy (see section 4.4 of the SmPC) or patients with an inadequate response to 15 mg once daily. • The lowest effective dose to maintain response should be used. For patients 65 years of age and older, the recommended dose is 15 mg once daily (see section 4.4 of the SmPC). *Adolescents (from 12 to 17 years of age):* The recommended dose of upadacitinib is 15 mg once daily for adolescents weighing at least 30 kg. *Concomitant topical therapies:* Upadacitinib can be used with or without topical corticosteroids. Topical calcineurin inhibitors may be used for sensitive areas such as the face, neck, and intertriginous and genital areas. Consideration should be given to discontinuing upadacitinib treatment in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit after 12 weeks of treatment. *Ulcerative colitis: Induction:* The recommended induction dose of upadacitinib is 45 mg once daily for 8 weeks. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit by week 8, upadacitinib 45 mg once daily may be continued for an additional 8 weeks (see sections 4.8 and 5.1 of the SmPC). Upadacitinib should be discontinued in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit by week 16. *Maintenance:* The recommended maintenance dose of upadacitinib is 15 mg or 30 mg once daily based on individual patient presentation: • A dose of 15 mg is recommended for patients at higher risk of VTE, MACE and malignancy (see section 4.4 of the SmPC) • A dose of 30 mg once daily may be appropriate for some patients, such as those with high disease burden or requiring 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 4.8 of the SmPC). **Dose interruption:** Treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled. Interruption of dosing may be needed for management of laboratory abnormalities as described in Table 1 of the SmPC. **Table 1** Laboratory measures and monitoring guidance (Laboratory measure/ Action Monitoring guidance). • **Absolute Neutrophil Count (ANC) / Treatment should be interrupted if ANC is $< 1 \times 10^9$ 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/1.73m².** **Hepatic impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). **Paediatric population:** The safety and efficacy of RINVOQ in children and adolescents with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and ulcerative colitis aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. No clinical exposure data are available in adolescents < 40 kg (see section 5.2 of the SmPC). The safety and efficacy of RINVOQ in children and adolescents with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and ulcerative colitis aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. **Method of administration:** RINVOQ is to be taken orally once daily with or without food and may be taken at any time of the day. Tablets should be swallowed whole and should not be split, crushed, or chewed in order to ensure the entire dose is delivered correctly. **Contraindications:** • Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. • Active tuberculosis (TB) or active serious infections (see section 4.4 of the SmPC). • Severe hepatic impairment (see section 4.2 of the SmPC). • Pregnancy (see section 4.6 of the SmPC). **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** In the placebo-controlled clinical trials for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, the most commonly reported adverse reactions ($\geq 2\%$ 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%), neutropenia (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 (8.4%), CPK increased (5.5%), cough (3.2%), folliculitis (3.2%), abdominal pain (2.9%), nausea (2.7%), neutropenia (2.3%), pyrexia (2.1%), and influenza (2.1%). The most common serious adverse reactions were serious infections (see section 4.4 of the SmPC). The safety profile of upadacitinib with long-term treatment was generally similar to the safety profile during the placebo-controlled period across indications. In the placebo-controlled 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 (7.6%), acne (6.3%), neutropenia (6.0%), rash (5.2%), herpes zoster (4.4%), hypercholesterolaemia (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 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). The frequencies in Table 3 of the SmPC are based on the higher of the rates for adverse reactions reported with RINVOQ in clinical trials of 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^a, Herpes zoster, Herpes simplex^b, Folliculitis, Influenza, Urinary tract infection - Uncommon: Pneumonia, Oral candidiasis, Diverticulitis, Sepsis, • **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):** Common: Non-melanoma skin cancer^c. • **Blood and lymphatic system disorders:** Common: Anaemia, Neutropenia, Lymphopenia. • **Immune system disorders:** Common: Urticaria^d - Uncommon: Serious hypersensitivity reactions^e. • **Metabolism and nutrition disorders:** Common: Hypercholesterolaemia^f, hyperlipidaemia^g - Uncommon: Hypertiglyceridaemia. • **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Common: Cough. • **Gastrointestinal disorders:** Common: Abdominal pain^h, Nausea. • **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very Common: Acneⁱ - Common: Rash^j. • **General disorders and administration site conditions:** Common: Fatigue, Pyrexia. • **Investigations:** Common: Blood CPK increased, ALT increased^k, AST increased^k, 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 rheumatoid 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 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 ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 62% vs. 31%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. • LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 42% vs. 19%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. • HDL cholesterol ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 89% vs. 61%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. • Triglycerides ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 25% vs. 15%, in the upadacitinib 15 mg and placebo groups, respectively. **Creatine phosphokinase:** In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, increases in CPK values were observed. CPK values over $5 \times$ 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 4.5 with a mean increase of 60 U/L at 12 weeks and then remained stable at an increased value thereafter including with extended therapy. **Neutropenia:** In placebo-controlled studies with background DMARDs, for up to 12/14 weeks, decreases in neutrophil counts below 1×10^9 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 neutropenia (ANC $< 1 \times 10^9$ cells/L) associated with upadacitinib treatment were similar to what was observed in the rheumatoid disease clinical studies. Small increases in LDL cholesterol were observed after week 16 in atopic dermatitis studies. **Ulcerative colitis:** The overall safety profile observed in patients with ulcerative colitis was generally consistent with that observed in patients with rheumatoid arthritis. A higher rate of herpes zoster was observed with an induction treatment period of 16 weeks vs 8 weeks. **Infections:** In the 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 neutropenia (ANC $< 1 \times 10^9$ cells/L) associated with upadacitinib treatment were generally similar to what was observed in the rheumatoid 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 0.5×10^9 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 0.5×10^9 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 ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 49% vs. 11%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. • LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 27% vs. 9%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. • HDL cholesterol ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 79% vs. 36%, in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. • Triglycerides ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 6% vs. 4% in the upadacitinib 45 mg and placebo groups, respectively. **Elderly:** Based on limited data in atopic dermatitis patients 65 years of age and older, there was a higher rate of overall adverse reactions with the upadacitinib 30 mg dose compared to the 15 mg dose. Based on the limited data in ulcerative colitis patients 65 years of age and older, there was a higher rate of overall adverse reactions with the upadacitinib 30 mg dose compared to the 15 mg dose with maintenance treatment (see section 4.4 of the SmPC). **Paediatric population:** A total of 343 adolescents aged 12 to 17 years with atopic dermatitis were treated in the Phase 3 studies, of whom 167 were exposed to 15 mg. The safety profile for upadacitinib 15 mg in adolescents was similar to that in adults. The safety and efficacy of the 30 mg dose in adolescents are still being investigated. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continuing 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, Kronstrasse, 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. **On prescription.** **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 07/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.********

▼ 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 finérénone. - Excipient à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lactose (sous forme monohydratée). **Kerendia 20 mg comprimés pelliculés** Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de finérénone. Excipient à effet notable : 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 finérénone une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg de finérénone 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 finérénone 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 finérénone 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 finérénone 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 finérénone ne doit pas être instauré. La dose recommandée de finérénone, à l'initiation, dépend du DFGe, comme indiqué dans le tableau 1. **Tableau 1** : Instauration du traitement par finérénone et dose recommandée à l'initiation : **DFGe (mL/min/1,73 m²)** : **Dose initiale (une fois par jour)** : ≥ 60 : 20mg; ≥ 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 finérénone ou une augmentation de la dose (voir le tableau 2 pour déterminer si le traitement par finérénone 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 finérénone et ajustement de la dose. Dose actuelle de finérénone (une fois par jour) : 10 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $\leq 4,8$: Augmenter la dose de finérénone 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 finérénone. 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 finérénone (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 finérénone. 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 m², le traitement par finérénone ne doit pas être instauré compte tenu des données cliniques limitées. Poursuite du traitement - Chez les patients dont le DFGe est ≥ 15 mL/min/1,73 m², le traitement par finérénone 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 finérénone doit être arrêté chez les patients ayant évolué vers une insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²). **Insuffisance hépatique** : **Patients présentant une insuffisance hépatique sévère** : Le traitement par finérénone 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 finérénone de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des suppléments de potassium, du triméthoprime ou l'association triméthoprime/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 finérénone doivent être prises conformément au tableau 2 (« Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie »). Une interruption temporaire du traitement par finérénone peut être nécessaire si le patient doit prendre du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole. **Poids corporel** : Aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel n'est nécessaire. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de la finérénone 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 neflénavir, 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 finérénone était l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir le paragraphe ci-dessous « Description de certains effets indésirables, Hyperkaliémie ». **Tableau des effets indésirables** : La sécurité de la finérénone 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 finérénone (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 finérénone (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 finérénone 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 finérénone comparé au groupe placebo, qui est restée stable par la suite. Chez les patients traités par finérénone, 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 finérénone (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Des concentrations de potassium sérique $> 5,5$ mmol/L et $> 6,0$ mmol/L ont été rapportées chez 16,8 % et 3,3 % des patients traités par finérénone 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 finérénone contre 0,6 % des patients du groupe placebo. Les hospitalisations pour hyperkaliémie dans le groupe finérénone 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 finérénone contre 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. Chez 3 patients ($< 0,1$ %), le traitement par finérénone a été arrêté définitivement en raison de l'hypotension. Les hospitalisations pour hypotension ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo ($< 0,1$ %). Chez les patients traités par finérénone, 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^{er} 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 finérénone 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 finérénone. 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 finérénone comparé au groupe placebo jusqu'au 16^e 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 finérénone 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 finérénone 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 finérénone ou le placebo (0,2 %). Les hospitalisations pour diminution du DFG dans le groupe finérénone ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo ($< 0,1$ %). Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements de diminution du DFG étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. Les patients traités par finérénone ont présenté une baisse initiale du DFGe (2 mL/min/1,73 m² 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 finérénone 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 finérénone (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 finérénone 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 Mado, Site internet: www.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **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[®] au traitement existant^{1,2*}



Ralentit la progression de l'insuffisance rénale chronique¹



Diminue le risque d'événement CV¹

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

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

