N°163 - DÉCEMBRE 2023

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

RECHERCHE
Glioblastome: le LIH dirige un projet européen sur la résistance aux traitements

Cas clinique:
Les fractures de fatigue

FIGO WORLD CONGRESS
ENDOMÉTRIOSE:
quelle place pour le test diagnostique salivaire?

FOCUS
Prescrire un anti-diabétique pour maigrir: un vrai ou un faux problème?

OPHTALMO

Du nouveau dans la DMLA et l'OMD

ÉVASION
La Plagne Paradiski

FLASH
Quel premier choix dans la vaginose bactérienne?

Galápagos
Jyseleca® filgotinib
LU-JY-202112-00002

NOUVEAU
Remboursé à 100%
au Grand-Duché de Luxembourg[1]

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.

	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

[a]La pharyngite était définie par les termes préférentiels suivants : pharyngite, pharyngite bactérienne, pharyngite à streptocoques et pharyngite virale. [b] L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée maculeuse. [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 prérempli **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

Edito

On ne va pas nous la refaire tous les quatre ans…

En novembre, les Pékinois sortent masqués. Non, ce n'est pas Radio Londres qui le disait, mais les médias du monde entier, anxieux de la flambée de pneumonies infantiles à *Mycoplasma pneumoniae* en Chine.

Pourtant, de telles flambées n'ont rien de nouveau. Dès le début de cette année, une ré-émergence de *M. pneumoniae* a été observée en Europe et en Asie. Ce qui est étonnant, note un commentaire publié récemment dans le *Lancet*, c'est le caractère tardif du phénomène, plus de 3 ans après l'introduction des mesures non pharmacologiques lors de l'épidémie de Covid-19. Pour d'autres pathogènes respiratoires, notamment *Mycobacterium tuberculosis* et *Bordetella pertussis*, la hausse des infections est en effet survenue plus tôt. Différentes explications sont avancées pour expliquer ces phénomènes tardifs, notamment la modification des interactions viro-bactériennes durant et après la pandémie de Covid-19.

Par ailleurs, on sait que les épidémies de *Mycoplasma pneumoniae* surviennent à intervalles réguliers. La dernière avait été observée dans les années 2019-2020, surtout en Europe et en Asie. Rien d'exceptionnel donc. Autre facteur à prendre en considération: la levée très tardive des mesures sanitaires au pays de Xi Jinping, qui connait en réalité son premier hiver sans mesures anti-Covid-19, avec trois cohortes d'enfants qui n'ont pas ou peu rencontré de virus respiratoires.

Au final, et surtout, ce qui est «anormal» c'est le battage autour d'un phénomène qui n'a en réalité rien d'inhabituel ni d'imprévisible, et dont le seul moteur tient aux antécédents des autorités chinoises sur le plan de la transparence. Il aura d'ailleurs fallu deux jours, après la communication d'une flambée de pneumonies au sein des hôpitaux pédiatriques de Pékin le 21 novembre et la demande subséquente d'informations de la part de l'OMS, pour que la machine médiatique s'emballe.

Edito

En observateurs de phénomène, nous ne pouvons que nous interroger: de quoi ces flambées chinoises sont-elles le nom? Loin des fantasmes, la tentation reste grande d'incriminer la coercition imposée à la population chinoise plus longtemps que partout ailleurs, comme facteur causal d'une diminution des défenses immunitaires individuelles et de l'effondrement de l'immunité collective.

Comme professionnels de la santé, il importe de rappeler à la population que chaque année nous rencontrons plusieurs pathogènes responsables d'infections saisonnières: le virus respiratoire syncitial, responsable de bronchiolites chez le nourrisson et pour lequel nous disposons depuis cette année d'une possibilité de prévention, *Mycoplasma pneumoniae*, qui montre son nez tous les trois à quatre ans et pour lequel il existe des antibiothérapies efficaces, et enfin la grippe saisonnière, le pneumocoque et les petits cousins d'omicron, pour lesquels la vaccination peut être proposée aux groupes à risque.

Pour le reste, au nom de l'équipe de *Semper Luxembourg*, je tiens à vous souhaiter, chers lecteurs, d'excellentes fêtes de fin d'année, dans la joie, la bonne humeur et la convivialité*.

Dr Eric Mertens

* Et en cette période festive, rappelons le mot de Brillat-Savarin: «La gourmandise est un des principaux liens de la société; c'est elle qui étend graduellement cet esprit de **convivialité** qui réunit chaque jour les divers états, les fond en un seul tout, anime la conversation, et adoucit les angles de l'inégalité conventionnelle.» *Physiologie du goût*, 1825.

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

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. Excipient à effet notoire : 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 chez les femmes adultes en âge de procréer : dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ; dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement par Ryeqo doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose. 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. Perte de DMO et ostéoporose : Un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 ans de traitement. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser un examen DXA avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Instauration du traitement : Une grossesse doit être exclue 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. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les symptômes des fibromes utérins et ceux de l'endométriose régressent lorsque la ménopause débute. 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 de Ryeqo**. 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 comprimé oublié doit être pris dès que possible et le traitement poursuivi le jour suivant en prenant un comprimé à l'heure habituelle. En cas d'oubli d'au moins deux comprimés pendant des jours consécutifs, la protection contraceptive peut être réduite. 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 ces indications. *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 le traitement des symptômes des fibromes utérins. La sécurité et l'efficacité de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement de l'endométriose n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible. 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). 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 :** Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %). 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. Diminution de la libido (inclut une diminution de la libido, une perte de libido et un trouble de la libido). **Affections du système nerveux :** Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections vasculaires :** Très fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. Peu fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Alopécie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angiœdème. Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Arthralgie. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. 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 :** 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 :** 10/2023.

Présentation	Prix Public	Remboursement
RYEQO® 40 MG/ 1 MG/ 0,5 MG COMP PELL 84	€ 246,18	100%*

GnRH: hormone de libération des gonadotrophines

‡ 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. RCP Ryeqo®, latest approved version. 2. Al-Hendy A et al. N Eng J Med 2021; 384:630-642. 3. Al-Hendy A et al. Obstet Gynecol. 2022 Dec 1;140(6):920-930. 4. Al-Hendy A et al. Am J Obstet Gynecol. 2023 Sep 2:S0002-9378(23)00600-2. 5. Stewart EA et al. Am J Obstet Gynecol. 2023 Mar;228(3):320.e1-320.e11

KEDP/DAFAEC/LUX. Date of creation 11/2023.

GEDEON RICHTER
Health is our mission

FOR YOUR PATIENTS* WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

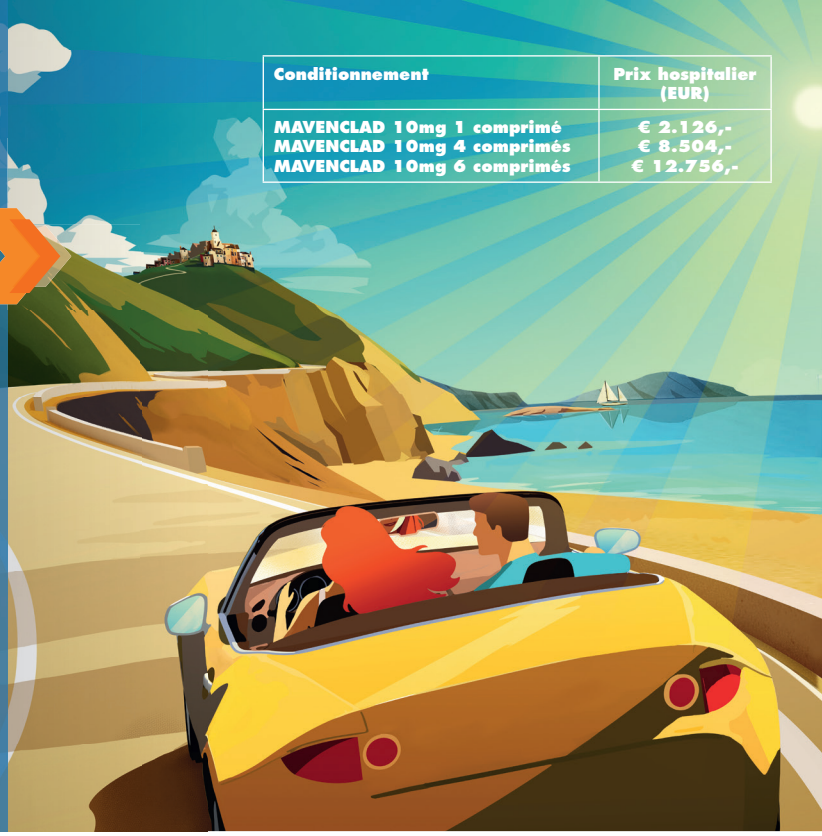
MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- **Disease control† beyond the dosing period**[1-3]
- **Immune system recovery‡ after dosing period**[1,2]
- **Lowest§ monitoring burden of all currently approved high-efficacy DMDs over a 4 year horizon**[3-9]

MAVENCLAD® cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.¶

Conditionnement	Prix hospitalier (EUR)
MAVENCLAD 10mg 1 comprimé	€ 2.126,-
MAVENCLAD 10mg 4 comprimés	€ 8.504,-
MAVENCLAD 10mg 6 comprimés	€ 12.756,-



*MAVENCLAD® 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] † Le 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 ‡ Il est prévu que la plupart des patients retrouvent un nombre de lymphocytes normal ou une lymphopénie de grade 1 dans les 9 mois.[3] § Selon les informations accessibles au public au moment de la création - novembre 2020. ¶ Maximum 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.[3]

1. Comi G et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:168-174. **2.** Giovannoni G et al. *Mult 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 notoire : Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol. **FORME PHARMACEUTIQUE** 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 pour 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 cidessous. 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 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 de chaque année de traitement

Tranche de poids	Dose en mg (nombre de comprimés) par semaine de traitement	
kg	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 journées. 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
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 considéré 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 ChildPugh > 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 lors de la manipulation 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 répondent 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, alopécie. 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 patientannées [0,29 évènement pour 100 patientannées]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patientannées [0,15 évènement pour 100 patientannées]). *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 élévations transitoires des transaminases sériques étaient généralement supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des cas isolés d'élévations 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 ictère 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 suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 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** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 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

Sommaire

10

MEETING

Réunion modérée par le Dr Marc Theischen (CHL)

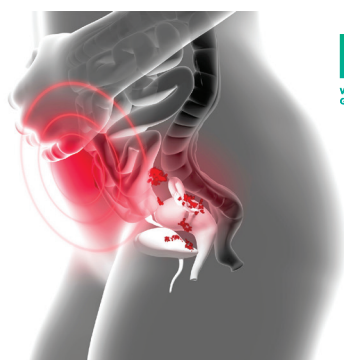
- Ophtalmo: du nouveau dans la DMLA et l'OMD
- «Real World from Switzerland»

14

FOCUS

Prescrire un anti-diabétique pour maigrir: un vrai ou un faux problème?

19

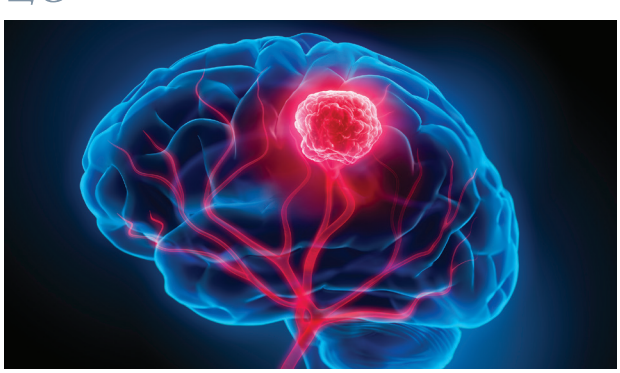


CONGRESS

Contribution du Dr Danielle Choucron

Endométriose: quelle place pour le test diagnostique salivaire?

25



RECHERCHE

Sous la direction du Dr Manon Gantenbein (LIH)

Glioblastome: le LIH dirige un projet européen sur la résistance aux traitements

27

CAS CLINIQUE

Les fractures de fatigue

Sommaire

34

EVASION

La Plagne Paradiski

36

SORTIES

Concert, atelier d'écriture, théâtre

38

FLASH

Quel premier choix dans la vaginose bactérienne?

40

AGENDA

42

CARTOON

Infections respiratoires en Chine: des feux pour freiner la propagation

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**

Colophon en page 42

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*

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

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

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

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

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

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

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

RECORDATI

SOCIETE
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

INVITATION
DES GUIDELINES À LA PRATIQUE
11 ème édition

Samedi 3 février 2024
Cercle Cité, Luxembourg-Ville
(entrée 3 rue Genistre)
Accueil à 8h30

Clinical and genetic aspects of cardiomyopathies, Dr V. Aboyans
DM and CVD, Dr C. Banu
Acute coronary syndromes, Dr P. Degrell
Management of endocarditis, Dr R. Sow

Inscription

Par email à l'adresse **secretariat@slcardio.lu**
ou par téléphone au **621 19 16 92**
pour le 1er février au plus tard
Merci de mentionner votre présence au lunch.

En partenariat avec
MedinLux

Avec le soutien de
AMGEN · AstraZeneca · Boehringer Ingelheim · CSL Vifor · Daiichi-Sankyo · NOVARTIS · novo nordisk · ORGANON · Pfizer · sanofi · SERVIER

En collaboration avec
AEPU · Semper

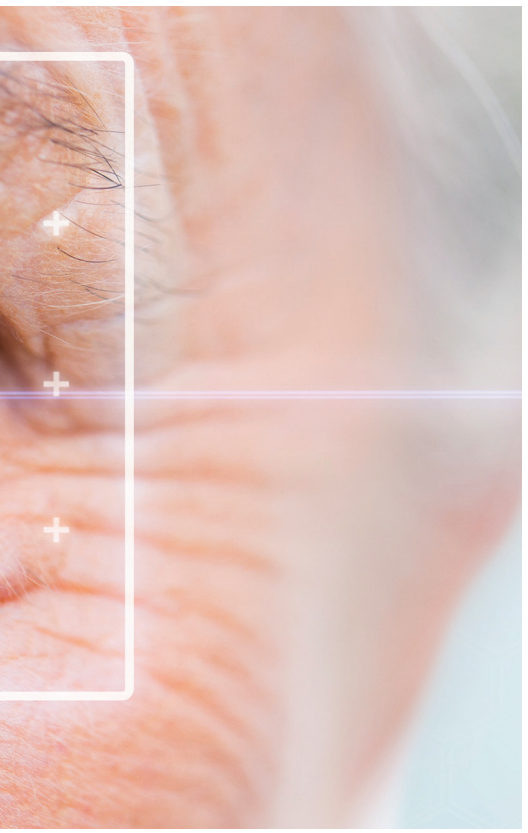
MEETING

Ophtalmo: du nouveau dans la DMLA et l'OMD

Il y a quelques semaines les laboratoires Roche présentaient aux ophtalmologues luxembourgeois le faricimab (Vabysmo®), lors d'une réunion animée par le Dr Marc Theischen (CHL), avec pour orateur invité le Pr Chiara Eandi, en direct de Lausanne pour présenter son expérience clinique avec cette nouvelle molécule qui suscite un grand intérêt dans la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et l'OMD (oedème maculaire diabétique).

Le faricimab est le premier anticorps bispécifique, inhibant non seulement le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A), mais aussi l'angiopoïétine-2 (Ang-2), ciblant ainsi deux voies de neutralisation distinctes, pour une efficacité durable et une stabilisation vasculaire. La molécule a été évaluée dans la DMLA par les études TENAYA et LUCERNE[1], à des schémas reflétant la pratique de tous les jours.

Les résultats ont montré que, par rapport au traitement anti-VEGF par aflibercept, le faricimab permet d'assurer le contrôle de la maladie pendant une période d'au moins deux ans, et ce avec une bonne tolérance et un



profil de sécurité acceptable tout au long de l'étude (112 semaines).

Cependant, comme le montre la figure ci-dessous, le faricimab permet d'atteindre un intervalle posologique allant jusque 16 semaines, contre 8 semaines pour l'aflibercept. Au-delà de la 60e semaine, le contrôle de la maladie était obtenu avec 3 injections dans le bras faricimab, contre 6 injections dans le bras aflibercept.

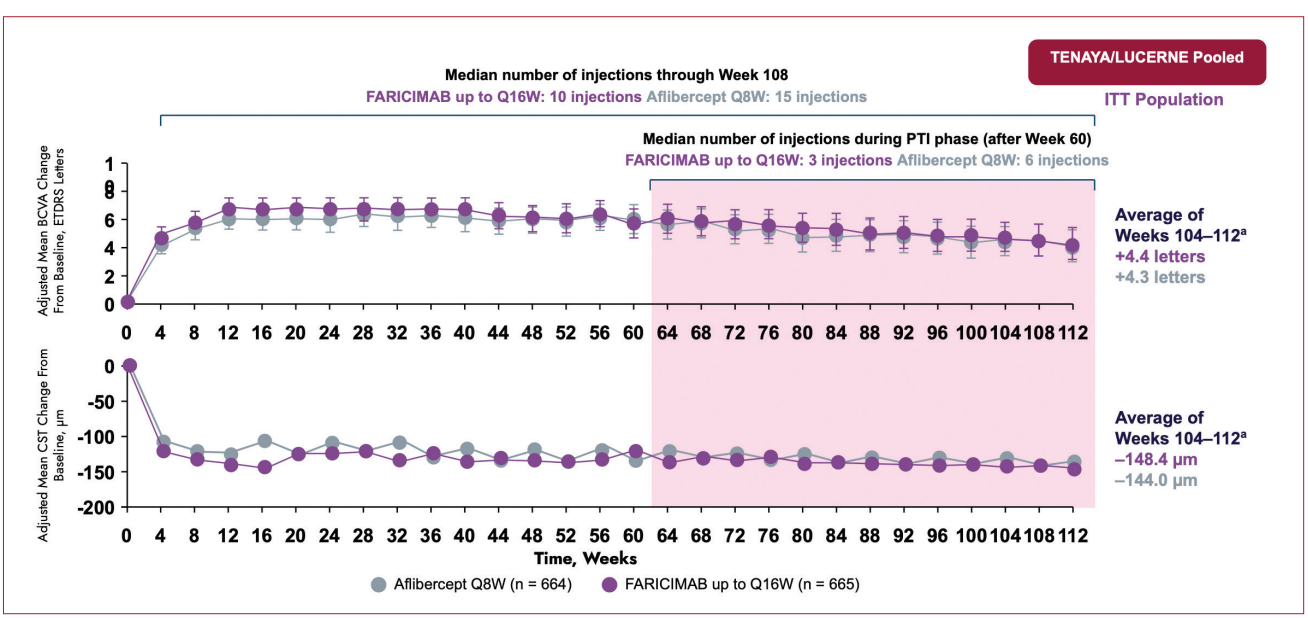
Dans la **DMLA**, près de 80% des patients atteignaient un intervalle posologique de 12 semaines ou 16 semaines. L'intervalle était de 16 semaines pour plus de 60% des patients.

Des résultats comparables en termes de durabilité du traitement ont été observés dans l'**OMD**, indication évaluée par les études YOSEMITE et RHINE[2].
Autre bénéfice notable du faricimab: la réduction plus importante de la fuite maculaire, un biomarqueur de stabilité vasculaire, chez les patients traités par faricimab versus aflibercept. L'explication de cet avantage tiendrait au fait que l'Ang-2 agit en tant que facilitateur de la fuite vasculaire induite par le VEGF.

Deux études documentent d'ailleurs cette importance de la fuite vasculaire. Ainsi, l'étude RUBY[3] montre que cet effet sur la fuite vasculaire chez les patients atteints d'OMD est corrélé à l'amélioration des paramètres anatomiques et des améliorations de la vision, tandis que l'étude PANORAMA[4] montre que la fuite maculaire est associée à un risque accru de développer un OMD avec implication centrale. Ces observations soulignent l'importance des mesures quantitatives de la fuite maculaire comme biomarqueur de la rétinopathie diabétique.

Enfin, les études montrent aussi un potentiel effet anti-fibrotique du faricimab, avec une réduction de 52% du risque de formation de membranes épirétiniennes par rapport à l'aflibercept. Or le développement de membranes épirétiniennes pourrait être corrélé à une réduction de la vision, à une dégradation anatomique et, potentiellement, elles pourraient limiter la capacité à étendre les intervalles d'administration.

Avec plus d'un million de doses administrées dans plus de 60 pays, le faricimab a fait la preuve de son profil de sécurité rassurant:
- faibles taux d'inflammation intraoculaire
- aucun cas de vasculite rétinienne rapporté dans la cohorte globale
- bonne tolérance dans les études de phase III et dans les études «real-world»



D'après Singh RP, et al. AAO, Chicago, IL. 30 September–3 October 2022.

«Real World from Switzerland»

Tel était le titre de la présentation du Professeur Chiara Eandi, en téléconférence depuis Lausanne. Motto: la clinique de tous les jours ne reflète pas nécessairement les résultats des études cliniques, et les injections fréquentes requises pour les anti-VEGF ne sont pas toujours respectées, ce qui se traduit fréquemment par des résultats sub-optimaux.

Ainsi, en pratique clinique quotidienne, diverses études montrent qu'après une année de traitement, les résultats sont souvent moins bons que dans les études cliniques. En cause, le fait que les traitements ne ciblent pas toujours les autres aspects de l'atteinte rétinienne, notamment l'inflammation et la fibrose qui peuvent contribuer à la perte de vision. Mais aussi le fait que les contrôles et injections à intervalles rapprochés imposent une charge importante, tant aux soignants qu'aux patients.

Faricimab: depuis 2022 en Suisse

Le faricimab a été approuvé en mai 2022 par l'agence du médicament helvétique, et il est remboursé depuis le 1er août 2022 dans les deux indications: DMLA et OMD. A ce jour, plus de 20.000 unités injectables ont été distribuées en Suisse.

Le Pr Eandi a présenté l'expérience de l'Hôpital Ophtalmique Jules-Gonon de l'Université de Lausanne, portant sur près de 300 patients DMLA et OMD, tant des patients naïfs que des patients switchés.

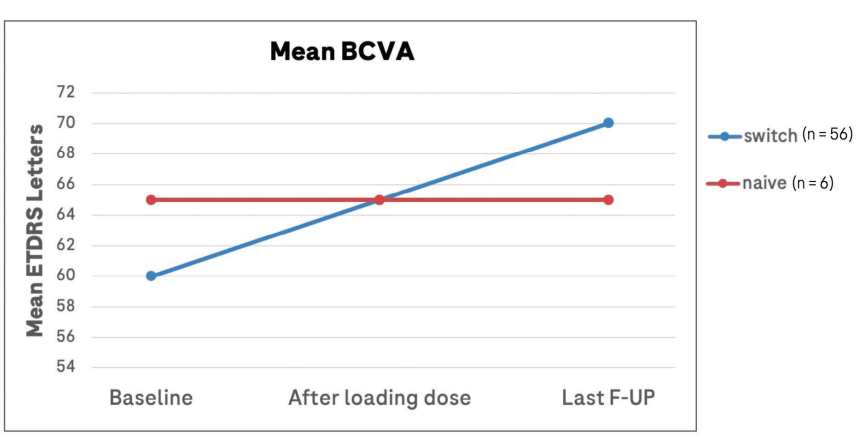
Les patients «switchés» l'étaient soit en raison d'un intervalle d'injection de moins de six semaines, soit en raison d'une inefficacité du traitement suivi (persistance de fluide, DMLA ou OMD réfractaire).

Expérience concrète

Dans l'expérience des ophtalmologues du réputé hôpital lausannois, après une dose de charge on observe généralement une stabilisation à raison d'injections espacées d'au moins 8 semaines, et ce sans observation d'événements indésirables sévères.
Dans la **DMLA**, on observe une amélioration clinique dès un mois après la première injection. Dans l'**OMD** également, le Pr Eandi a pu notamment montrer la nette amélioration de l'acuité visuelle après le switch et la stabilisation obtenue chez les patients naïfs (voir figure ci-dessous).

Ces résultats sont confirmés par les études publiées en «real-world», comme l'étude TRUCKEE[5], une étude rétrospective qui a montré l'efficacité du faricimab dans la DMLA, dont pour la majorité des patients switchés vers le faricimab depuis un autre anti-VEGF, avec des résultats significatifs dès la première injection. Cette concordance des résultats des études cliniques et des données de la pratique clinique est très encourageante, estime le Pr Eandi, et permet de placer de grands espoirs dans le faricimab. ■

Dr R. Dehesbaye
pour Semper Luxembourg
d'après les présentations des orateurs



D'après la présentation du Pr Eandi (Université de Lausanne)

Conclusions après une année d'utilisation du faricimab (Pr Eandi, Lausanne)

- Le faricimab nous apporte une plus-value clinique grâce à son mécanisme d'action double, anti-perméabilité et anti-inflammatoire.
- Le faricimab peut être utilisé tant chez des patients naïfs qu'en switch après un autre anti-VEGF.
- Ne pas attendre d'avoir atteint un stade d'oedème chronique, surtout pour les patients diabétiques chez qui les études montrent une capacité de récupération importante.
- Dans notre expérience nous n'avons pas observé d'effets indésirables importants.

Sources:
1. Lim J, et al. The Retinal Society Annual Scientific Meeting, Pasadena, CA. 2–5 November 2022.
2. Khurana RN, et al. The Retinal Society Annual Scientific Meeting, Pasadena, CA. 2–5 November 2022.
3. Sarici K et al. Ophthalmol Retina. 2023;S2468-6530(23)00037
4. Goldberg RA et al. Presented at: Retina Society Annual Meeting; September 29–October 2,
5. Khanani et al, 2023. Eye; https://doi.org/10.1038/s41433-023-02553-5

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

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

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

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

* : in combination with androgen deprivation therapy

1. XTANDI™ SmPC 05/2022.
2. Armstrong AJ et al. 2022, J Clin Oncol 2022 May 20;40(15):1616-1622.
3. Sweeney CJ et al. Lancet Oncol 2023; 24: 323–34.

MAT-BE-XTD-2023-00075/Last Update September 2023.
R.E.: N. van Hassel, Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.

astellas ONCOLOGY

FOCUS

Prescrire un anti-diabétique pour maigrir: un vrai ou un faux problème?

La question passionne, les uns parlent de mésusage d'un anti-diabétique pour perdre du poids, les autres se félicitent de pouvoir traiter d'un seul coup ces deux fléaux des temps modernes que sont le diabète de type 2 et l'obésité, un couple uni pour le pire. Quelles sont les évidences dont nous disposons aujourd'hui pour faire pencher la balance d'un côté ou de l'autre? Une revue de la saga des incrétinomimétiques alimentée par les derniers congrès de l'European Association for the Study of Diabetes et l'American Heart Association qui viennent de se tenir en octobre et novembre 2023.

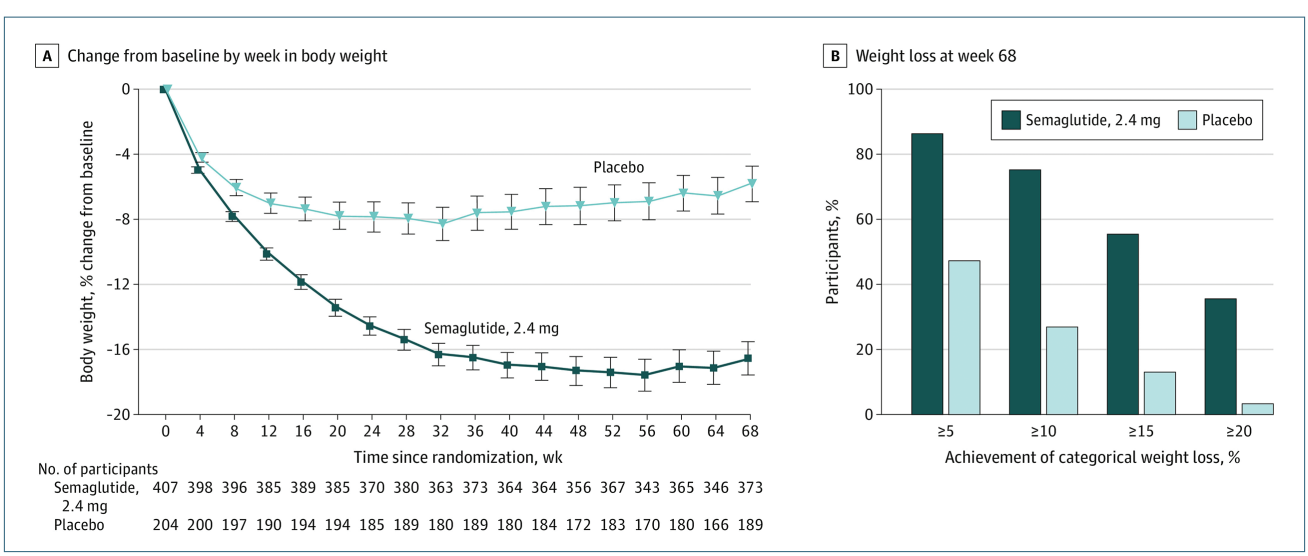
Dr Claude Biéva

Les données épidémiologiques

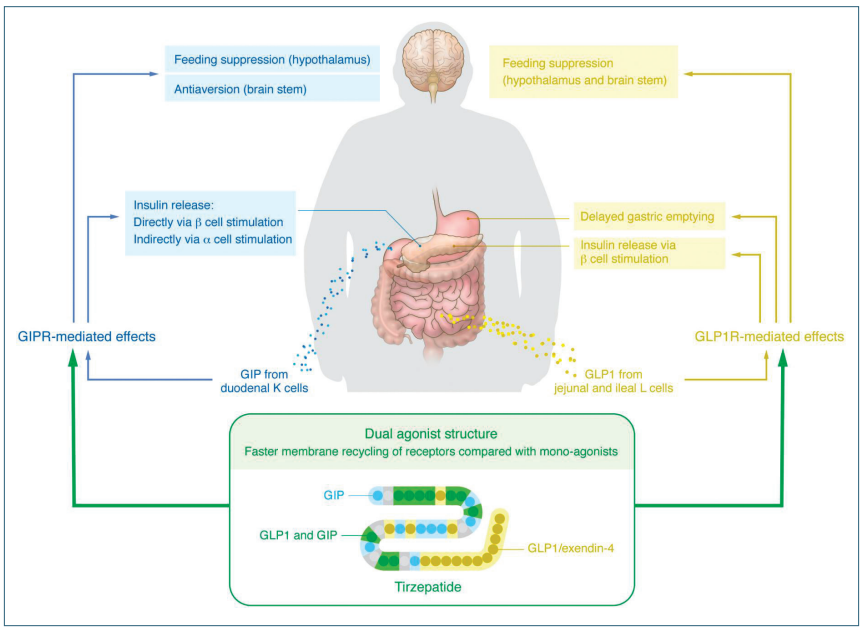
Depuis une dizaine d'années, la prévalence de l'obésité est en hausse partout dans le monde sans distinction d'âge ou de sexe. Elle draine dans son sillage des complications dont un diabète de type 2 (D2) ou des troubles cardiovasculaires. Aujourd'hui une personne sur deux dans nos régions est en surcharge pondérale dont 19% sont obèses. En parallèle, une récente étude publiée dans le *Lancet*[1] révèle que près de 529 millions de personnes dans le monde souffrent de diabète avec une prévalence estimée à 6,1%. À l'horizon 2050, cette prévalence devrait s'accroître de 59,7% pour représenter 1,3 milliard de personnes. La prévalence du D2 est de 3 à 7 fois plus importante chez les patients en surpoids ou obèses, un BMI élevé étant un facteur de risque majeur de D2.

Le bénéfice d'un analogue du GLP-1

La pharmacopée des médicaments antidiabétiques non insuliniques est riche. Aux classiques metformine et autres sulfamidés sont venus s'ajouter les gliflozines (iSGLT2) et les analogues



Semaglutide Body Weight–Related Efficacy End Points (extrait de Wadden TA 2021)



Established and proposed mechanisms underlying the glucoregulatory and weight loss effects of GIP/GLP1R co-agonism (extrait de Bass et al 2023).

de GLP-1. Cette hormone stimule la sécrétion d'insuline d'une manière glucose dépendante. Les analogues du GLP-1 dont le sémaglutide ont un effet insulinotrope, associé à des propriétés satiétogènes et un ralentissement de la vidange gastrique qui impactent le poids corporel. Plusieurs études dont SUSTAIN[2] ont montré une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1% à 2% dans le D2 associée à une réduction du poids corporel de l'ordre de 10% selon les posologies. Les effets indésirables sont légers à modérés (nausées, diarrhées) en début de traitement.

Le bénéfice d'un double analogue du GLP-1/GIP

Le GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) est une autre hormone avec les mêmes propriétés insulinotrope et satiétogène et la même action sur la vidange gastrique que le GLP-1, ce qui potentialise leurs effets quand ils sont associés. En revanche, leur action diffère au niveau de la sécrétion du glucagon. Alors que le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon quelle que soit la glycémie, l'action du GIP va dépendre de la glycémie avec une diminution de la sécrétion du glucagon en cas d'hyperglycémie comme le fait le GLP-1 mais avec en plus une stimulation de la sécrétion du glucagon en situation d'hypo- ou d'euglycémie. Dans ce contexte, agir sur les 2 incrétines va améliorer le contrôle glycémique et augmenter la perte de poids.

1 + 1 = 1

C'est l'équation inattendue qui nous est aujourd'hui proposée avec l'arrivée du tirzépatide (TZP) qui unit en un seul peptide de 39 acides aminés, les deux agonistes des récepteurs G1P/GLP-1. Le programme clinique SURPASS[3] a comparé le TZP à un placebo et d'autres antidiabétiques disponibles, un agoniste GLP-1 ou différentes insulines (dégludec, glargine, lispro), en add-on à la metformine, un iSGLT2 ou un sulfamidé hypoglycémiant.

Les patients avaient un taux moyen d'HbA1c entre 7,9% et 8,5% et un BMI entre 32 et 34 kg/m². Dans les 6 études, la réduction de l'HbA1c atteint en moyenne 2% et la perte de poids peut atteindre 21,1% à 72 semaines, ce qui rend cette approche médicamenteuse compétitive avec la chirurgie bariatrique.

En ce qui concerne la tolérance, l'incidence des hypoglycémies sous TZP est comparable à celle sous placebo. La fréquence des effets indésirables

Parce que souvent les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas...
...la nature nous offre CITREX

CITREX
Complément alimentaire à base d'extrait de *Citrus limon L. Osbeck (Bergamote)*, d'extrait de *Citrus sinensis var Osbeck (Orange sanguine)*, de vitamines B6 et B12 et de chrome.
Vous souhaitez des informations sur Citrex?
Vous souhaitez recevoir des échantillons?
Envoyez un simple mail à info@awt.lu
Disponible en pharmacie.
Distribué par AWT Luxembourg.
info@awt.lu
Another Way to Treat

digestifs est comparable à celle observée avec les agonistes GLP-1 sauf pour la diarrhée plus fréquente avec le TZP.

Qu'en est-il de la cardio/ néphroprotection?

Le sémaglutide, agoniste GLP-1, réduit de 26% les événements cardiovasculaires majeurs[4] chez des patients avec un D2 à haut risque dans l'étude SUSTAIN-6. L'étude SELECT[5] (AHA 2023), incluant 17.604 patients (âge moyen: 61,6 ans) a montré pour la première fois une réduction de 20% des événements cardiovasculaires graves sous sémaglutide chez des patients non diabétiques, obèses ou en surpoids (71% avec un BMI ≥ 27 kg/m²) avec un antécédent de maladies cardiovasculaires.

Le résultat est non significatif sur la mortalité cardiovasculaire mais significatif sur la mortalité de toutes causes, la progression vers l'insuffisance cardiaque, la nécessité de revascularisation et la détérioration de la fonction rénale. Le bénéfice est indépendant du BMI initial. A cela s'ajoute une amélioration des paramètres lipidiques, des marqueurs inflammatoires et de la pression artérielle. Pour le TZP, il faudra attendre les résultats de l'étude SURPASS-CVOT mais les premières analyses laissent supposer qu'elle sera positive.

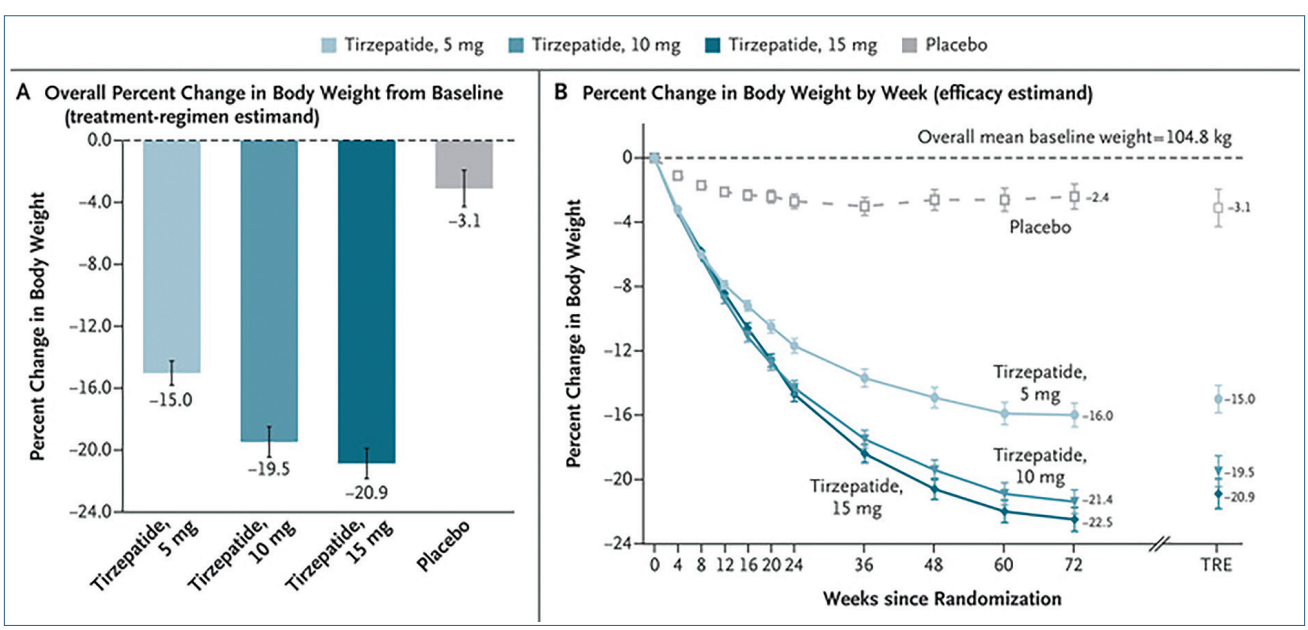
Un changement de stratégie: où est le problème?

La voie des incrétinomimétiques est largement ouverte au point que le rétatrutide[6], un triple agoniste GLP-1/G1P/glucagon, est déjà en phase II chez des patients avec un D2 sous metformine (HbA1c 7-10,5%, BMI 25 -50 kg/m²). La réduction de l'HbA1c est de l'ordre de 2% et la perte de poids corporel de 24% soit une moyenne de 30 kg en 1 an. Toutes ces données amènent à proposer aux patients en surcharge pondérale ou obèses, diabétiques ou non diabétiques, à risque cardiovasculaire, un simple agoniste GLP-1 ou un double agoniste GLP-1/G1P pour une perte de poids plus importante. Il reste beaucoup de questions ouvertes comme celle de savoir si ces bons résultats s'obtiennent à cause de la perte de poids, à cause des améliorations des facteurs de risque ou par d'autres mécanismes liés à l'effet agoniste des récepteurs du GLP-1/GIP.

Quoi qu'il en soit, privilégier la perte de poids par un agoniste GLP-1 ou un double agoniste GLP-1/G1P traite le D2. Il reste à démontrer que cette stratégie prévient sa survenue ce qui reviendrait en définitive à traiter le problème à la source. N'est-ce pas l'objectif premier d'un traitement de fond? Où est le problème? ■

Références:

1. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet 2023;402 (10397): P203-234. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01301-6/fulltext
2. Miles KE, et al. Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. J Pharm Technol. 2018 Dec;34(6):281-289. doi: 10.1177/8755122518790925
3. Min T, et al.The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. Diabetes Ther 12, 143–157 (2021). https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0
4. Nauck MA, et al. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 29;12:645566. doi: 10.3389/fendo.2021.645566
5. Lincoff AM. AHA 2023; Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Overweight or Obesity Who Do Not Have Diabetes
6. Coskun A. Once-weekly triple receptor (GIP/GLP-1/glucagon) agonist retatrutide (LY3437943): efficacy and safety in a 48-week obesity phase 2 trial. EASD 2023;#57



Effect of Once-Weekly Tirzepatide, as Compared with Placebo, on Body Weight. (extrait de Jastreboff AM 2022).

RECORDATI

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, équivalant 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, équivalant 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, équivalant 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 THERAPEUTIQUES** DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à risque élevé et localement avancé en combinaison avec la radiothérapie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DEPO-ELIGARD 7,5 mg : Posologie *Hommes adultes* DEPO-ELIGARD 7,5 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 7,5 mg est administré tous les mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois. DEPO-ELIGARD 22,5 mg : Posologie *Hommes adultes* DEPO-ELIGARD 22,5 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 22,5 mg est administré tous les trois mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant trois mois. DEPO-ELIGARD 45 mg : Posologie *Hommes adultes* DEPO-ELIGARD 45 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 45 mg est administré tous les six mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant six mois. En règle générale, le traitement du cancer de la prostate avancée par DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg impose un traitement à long terme, lequel ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration. DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg peut être utilisé comme traitement néoadjuvant ou adjuvant en combinaison avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à risque élevé et localement avancé. La réponse à DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et en mesurant les taux sériques de PSA (antigène prostatique spécifique). Les études cliniques ont montré que la testostéronémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en l'espace de 3 – 4 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicale. Une fois atteints, ces taux de castration se maintenaient aussi longtemps que le traitement était poursuivi (<1 % d'augmentation de la testostéronémie). Si la réponse d'un patient se révèle sous-optimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. Étant donné qu'un manque d'efficacité peut résulter d'une préparation, reconstitution ou administration incorrecte du produit, les taux de testostérone doivent être évalués si des erreurs de manipulation sont suspectées ou avérées. Chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, qui n'ont pas été castrés par chirurgie et qui sont traités par un agoniste de la GnRH, tel que la leuproréline, et qui sont éligibles pour un traitement par inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes ou par inhibiteurs des récepteurs des androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH peut être poursuivi. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. *Populations spécifiques de patients* Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Mode d'administration DEPO-ELIGARD 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 s'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 testostéronémie 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 INDESIRABLES** 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 fréquemment rapportés sont les bouffées de chaleur, les nausées, malaise et la fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au site d'injection. Des bouffées de chaleur légères ou modérées se produisent chez quelque 58 % des patients. Liste récapitulative des effets indésirables Les événements indésirables suivants ont été rapportés pendant les essais cliniques menés avec DEPO-ELIGARD chez des patients atteints d'un carcinome prostatique avancé. Les événements indésirables sont classés selon les fréquences suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100), rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000) et très rare (< 1/10.000), non connu (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-entérite/colite ; peu fréquent : constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements ; rare : flatulence, éructation. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** très fréquent : ecchymoses, érythème ; fréquent : prurit, sudation nocturne ; peu fréquent : moiteur, hyperhidrose ; rare : alopécie, 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, microcaulie ; 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, hématome au site d'injection, sensation urticante 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 inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES. Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet: www.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** Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Via Matteo Civitali, 1, I-20148 Milano, Italie **NUMÉRO(S) 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 Feb;119(2):239-244. **3**. Pieczonka CM, et al. Rev Urol 2018;20(2):63-8. | Recordati SRL - Avenue du Bourgmestre Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2023/132/RecBE – Octobre – Date d'approbation du matériel – 10/2023

Depo-Eligard Injection	7,5mg	22,5mg	45mg
Prix public (TVA incl.)	85,58 €	225,27 €	441,32 €

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

Contenu éditorial exclusif et fiable
Personnalisé pour votre cabinet

Wasabee
Health Solution

dsb.lu/wasabee

FIGO XXIV WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

Endométriose: quelle place pour le test diagnostique salivaire?

L'endométriose est désormais l'épicentre d'un débat mêlant les connaissances scientifiques, les nouvelles technologies de l'information et de la communication, l'intelligence artificielle et le rôle des Etats dans l'accès aux soins.

Dr Danielle Choucroun

Selon l'OMS, l'endométriose toucherait 190 millions de personnes dans le monde. Elle est considérée actuellement comme une maladie inflammatoire et fibrosante mettant en cause l'utérus, mais des cas sont décrits chez des femmes sans utérus et des hommes cis-genre[1]. Les symptômes de l'endométriose ne sont pas spécifiques et ils sont volontiers banalisés, de sorte que la maladie est restée longtemps sous-diagnostiquée au détriment des patientes.

La confiance dans le monde médical a largement pâti de la frustration, légitime, des personnes non soignées, et de nombreux collectifs formels et informels se sont développés, bénéficiant des techniques digitales d'information et de communication, afin d'apporter écoute et aide aux personnes concernées, par différents moyens.

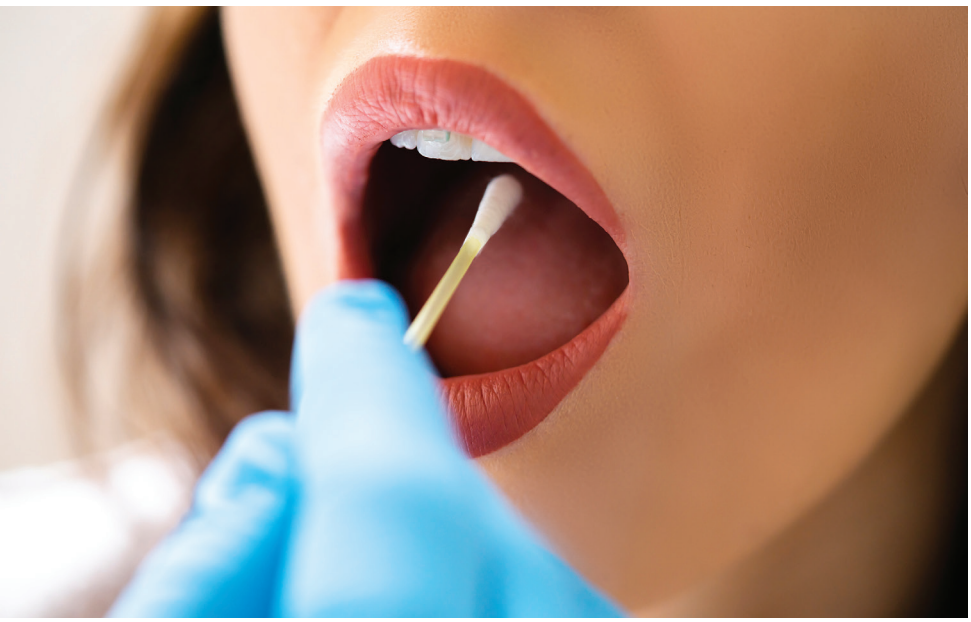
En quelques secondes le mot endométriose introduit sur FB ou Instagram met un lien avec un nombre incalculable de pages, attestant l'intérêt profane porté à cette affection. Mais ce qui interpelle réellement, c'est cette recherche d'informations, de soutien et de solutions à l'extérieur des établissements de santé.

Il est important pour les professionnels de santé de prendre en compte ces évolutions récentes. L'accès à l'information, de qualité inégale, et aux connaissances scientifiques est désormais libre, immédiat et massif, aboutissant à l'asphyxie cognitive. Les personnes arrivent dans les cabinets médicaux avec des représentations complexes et bricolées de la maladie[2], et sont en permanence à l'affût des nouveautés qui leur permettraient d'améliorer le quotidien. La circulation de l'information prévaut sur la fiabilité de son contenu, sa qualité est remplacée par l'immédiateté.

> «La circulation de l'information prévaut sur la fiabilité de son contenu, sa qualité est remplacée par l'immédiateté.»

Le cas de l'endométriose montre clairement une reconfiguration des comportements face au symptôme et à la maladie: recherche de renseignements en ligne et émergence de nouvelles tribus virtuelles sous forme de fora internet, associations et groupes d'échange. Lorsque la situation l'impose, le professionnel de santé est désormais un intervenant parmi d'autres, et pas toujours le plus signifiant ou écouté.

La relation médecin-patient est profondément remodelée par les nouvelles techniques de l'information et de la communication. Il est fondamental de développer un soin centré sur la personne, et la clé de la relation est la souplesse. Tout système rigide est voué à la rupture, le rejet de la contraception médicale et les doutes sur la vaccination en sont une illustration sensible.



Faute de traitement curatif

Nous ne disposons actuellement pas de traitement curatif pour l'endométriose. Néanmoins, de nombreuses stratégies thérapeutiques peuvent considérablement améliorer les symptômes, avec de très bons résultats pour les prises en charges précoces.
L'endométriose est définie par la présence ectopique de tissu endométrial, comprenant un épithélium endometrium-like et du stroma. Le plus fréquemment, les localisations de l'endométriose sont pelviennes. L'endométriose est essentiellement décrite chez les femmes d'âge fertile. L'endométriose est la cause la plus fréquemment retrouvée en présence de douleur pelvienne associée à l'infertilité.

Les symptômes de l'endométriose sont variés, associant la dysménorrhée à d'autres douleurs pelviennes, les saignements utérins anormaux, la dyspareunie, l'infertilité, des signes digestifs et urinaires et d'autres symptômes. La dyspareunie a un retentissement considérable sur la sexualité de la personne et les relations de couple.
L'endométriose est pléiomorphe, avec de fréquentes comorbidités, qui imposent une prise en charge rigoureuse des patientes.

Les localisations endométriosiques répondent à trois formes suivant la HAS :
- Superficielles: les lésions sont à la surface du péritoine, habituellement dans la région pelvienne.
- Profondes: les lésions se situent à plus de 5 mm de la surface péritonéale, pouvant concerner les viscères et causant des altérations fonctionnelles digestives ou vésicales.
- Ovariennes: la localisation ovarienne peut être de découverte échographique fortuite, montrant l'endométriome, formation kystique uniloculaire, de contenu épais chocolat, atteignant parfois une taille de 5 à 6 cm, sans autre symptôme qu'une infertilité.

Ce qu'il faut savoir

L'exérèse chirurgicale de l'endométriome altère la réserve ovarienne.

Les localisations extra-abdominales sont possibles mais rares, il n'y a pas de parallélisme anatomoclinique, une lésion unique de petite taille peut être plus douloureuse qu'une forme étendue de la maladie.

L'adénomyose est constituée par la présence de tissu endométrial dans le myomètre.

Adénomyose et endométriose entrainent une altération de la réceptivité de l'endomètre à la nidation, mécanisme intervenant dans l'infertilité. Ce mécanisme s'ajoute à la dysfonction ovarienne de l'endométriose. Les disrupteurs endocriniens présents dans l'environnement sont actuellement mis en cause dans l'endométriose et l'infertilité associée[3].

Physiopathologie discutée

La physiopathologie de l'endométriose est sujette à discussion, sans pouvoir privilégier une cause univoque. L'hypothèse commune de la menstruation rétrograde est questionnée. Les autres mécanismes possibles actuellement décrits sont la diffusion hématogène ou lymphatique des cellules endométriales, suivant un processus comparable aux cellules néoplasiques, la présence de reliquats embryonnaires réagissant à l'imprégnation hormonale de la période fertile, l'évolution métaplasique de cellules souches[4].

Le tissu endométriosique présente des altérations cellulaires épigénétiques, une augmentation de sensibilité des récepteurs aux œstrogènes, un déficit en récepteurs à la progestérone rendant compte de la résistance au traitement progestatif[5]. Les mécanismes cellulaires sont la prolifération, la néoangiogenèse, l'apoptose. Les lésions vont générer localement inflammation et fibrose.

La sensibilisation locale induite par l'inflammation augmente les influx nociceptifs vers le système nerveux central, avec une sensibilisation des neurones centraux. Cette augmentation des influx nociceptifs accroit la réponse des neurones nocicepteurs à toute stimulation afférente, y compris à une stimulation normale voire inférieure au seuil douloureux. Le méca-

nisme de la douleur de l'endométriose est donc double, périphérique et central.

Risque cardiovasculaire accru

Les comorbidités gynécologiques (fibromes, ovaires polykystiques) sont décrites et méritent encore des investigations pour en préciser les liens avec l'endométriose. Les comorbidités systémiques sont fréquentes: pathologies auto-immunes, pathologies inflammatoires, affections neuro-psychiatriques[6]. L'endométriose serait associée à un **risque cardiovasculaire accru**, sans pouvoir affirmer les rôles distinctifs de la maladie ou des traitements[7].

"There is a large body of literature on the possible association between endometriosis and various malignancies, including ovarian, breast, thyroid, colon and skin cancers."[8]. L'association de l'endométriose aux pathologies néoplasiques fait l'objet d'études, incitant à la surveillance attentive de ces patientes.

Certaines présentations cliniques de l'endométriose peuvent être déroutantes et mimer des pathologies viscérales.[9]

> «Une cœlioscopie normale n'élimine pas le diagnostic d'endométriose.»

Quels sont les moyens diagnostiques et thérapeutiques?

L'exploration chirurgicale a longtemps constitué le gold standard diagnostique de l'endométriose. Les aléas et risques en rapport ont maintenant conduit à une attitude non invasive. Dans un premier temps sont proposés à la patiente un examen clinique qui évalue la sensibilité et la mobilité des organes, et une échographie pelvienne par voie abdominale. Un traitement d'épreuve par une contraception œstroprogestative ou microprogestative, selon les cas un DIU au lévonorgestrel, sont recommandés en l'absence de contre-indication. Le diénogest est un dérivé de la nortestostérone dépourvu d'effet androgénique, actif sur les lésions d'endométriose et les symptômes associés[10]. Le diénogest n'est pas, pour le moment, mis en cause dans le surrisque de survenue de méningiome. Néanmoins un effet de classe (progestatifs) est possible, et le diénogest fait actuellement l'objet d'une surveillance renforcée par le Comité Européen de Pharmacovigilance.

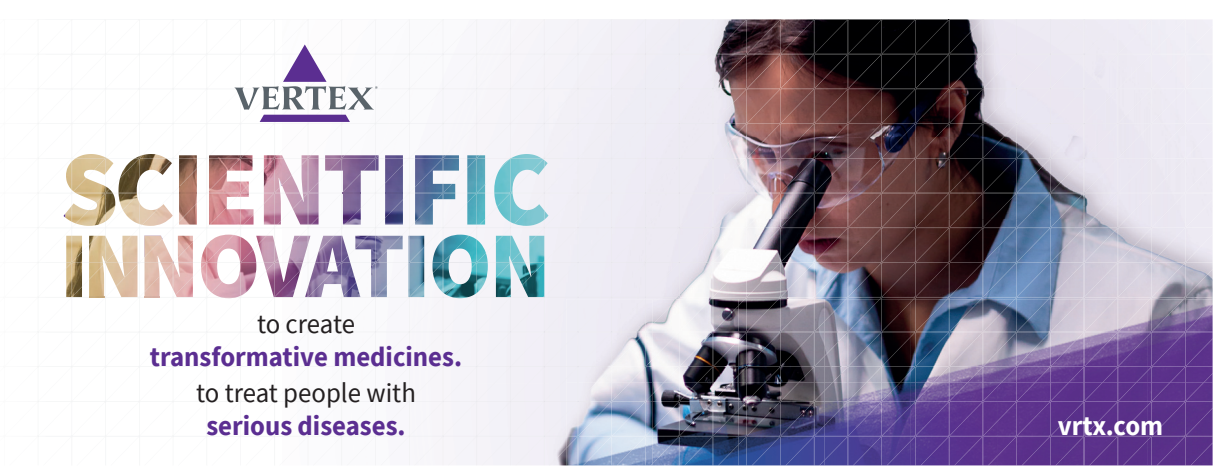
Les agonistes de la GnRH sont un traitement de deuxième intention et doivent être associés à un traitement œstroprogestatif pour préserver la masse osseuse. La chirurgie intervient après concertation médico-chirurgicale.

Il faut rappeler que la pratique de l'échographie par voie vaginale n'est pas sans risque, en particulier la contamination des sondes par l'HPV n'est pas exclue malgré la désinfection soigneuse[11].

L'échographie par voie vaginale est réalisée devant la persistance de symptômes invalidants. L'IRM est indiquée chez la patiente qui n'a pas débuté sa vie sexuelle et lorsque l'échographie vaginale n'est pas contributive.
Le recours à la cœlioscopie doit rester parcimonieux, d'autant plus qu'une cœlioscopie normale n'élimine pas le diagnostic d'endométriose.

La certitude diagnostique dans l'endométriose peut être difficile. L'examen clinique normal, les examens radiologiques normaux n'éliminent pas le diagnostic.

Les examens radiologiques nécessitent un opérateur parfaitement formé à l'endométriose tant pour l'échographie que pour l'IRM. Les lésions de petite taille, inférieures à 1 cm, peuvent être symptomatiques mais non vues à l'IRM, mettant en dissonance la clinique et l'examen radiologique, générant l'incompréhension chez la patiente.



Biomarqueurs

La recherche de **biomarqueurs** de l'endométriose ouvre une voie prometteuse dans le diagnostic et la prise en charge de l'endométriose.
Parmi les recherches en cours, les **microARN** sont des éléments particulièrement intéressants, identifiés depuis 1993. Les microARN circulants, détectés dans les fluides biologiques humains depuis 2008[12], constituent une perspective innovante pour la mise au point de biomarqueurs fiables et non invasifs.
Les microARN interviennent dans la traduction et la dégradation des gènes. Par ce mécanisme, les microARN sont des outils majeurs du contrôle épigénétique de l'expression de gènes. L'altération de certains microARN est retrouvée en présence d'endométriose.
L'identification des microARN, couplée à l'intelligence artificielle, en particulier la Machine Learning et le Deep Learning, a permis de définir la signature moléculaire salivaire spécifique de l'endométriose[13].
Le test salivaire diagnostique de l'endométriose est une avancée considérable pour la prise en charge des patientes, avec une valeur prédictive positive de 95%. Les recherches continuent pour préciser les différentes signatures microARN et leur corrélation avec les facteurs pronostiques de la maladie et les thérapeutiques efficaces.
Le test salivaire diagnostique de l'endométriose est disponible au Luxembourg et pris en charge par les assurances maladie en Suisse.

Conclusion

L'endométriose est une maladie complexe, longtemps sous-diagnostiquée en raison de son polymorphisme clinique, des limitations des moyens techniques disponibles et de la variable humaine dans la production et l'interprétation des données.
Les progrès de l'imagerie et de l'exploration chirurgicale semblent faire face à un plafond de verre, laissant les

patientes dans le désarroi, devenant la proie facile des influences digitales mercantiles, en témoigne la prolifération des pages internet véhiculant des informations fantaisistes.
Ce malaise est-il sur le point de devenir historique?
La découverte des microARN, couplés à l'usage de l'intelligence artificielle améliore désormais les capacités diagnostiques pour l'endométriose, et offre une prise en charge dans les meilleurs délais.
Le débat est ouvert concernant la place du test salivaire dans le parcours de soins de la patiente présentant une suspicion clinique d'endométriose. La réalisation de ce test en première intention n'est pas d'actualité pour certains spécialistes, qui le réservent à la situation de douleurs pelviennes évocatrices d'endométriose persistantes malgré le traitement hormonal, avec imagerie négative[14]. Prudence ou enthousiasme, seul le large accès à cette innovation technique apportera la réponse aux hésitations à son emploi.

De **l'excès** de consultations, d'examens radiologiques répétés, de traitements insuffisamment appropriés, à **l'accès** à une médecine augmentée, nouveau fruit de la connaissance et dernière-née élue du darwinisme technique, le progrès sera-t-il réservé aux happy few, ou bien les moyens vont-ils être mis au service de tous et toutes?
Vertige pour les uns, défi pour les autres, ce débat est aussi celui de l'intelligence artificielle face à l'humain, le renvoyant à ses limites.
L'enjeu est important, afin de garantir à tous.tes le bien-être et le meilleur état de santé possible, conformément au 3e Objectif de développement durable de l'Agenda 2030. ■

Références:
1. Leap K & Al Epigenetic age provides insight into tissue origin in endometriosis. Sci Rep. 2022 Dec8.
2. Arena & Al The social media effect: the impact of fake news on women affected by endometriosis. A prospective observational study. .Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 Jul.
3. Hi H & Al Phthalate exposure and risk of ovarian dysfunction in endometriosis: human and animal data Front Cell Dev Biol 2023/07
4. Wang PH & Al Endometriosis: Part I. Basic concept. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022 Nov
5. Bulun SE & Al Endometriosis. J. Endocr Rev. 2019 Aug
6. Cappezuoli T & Al Gynaecologic and Systemic Comorbidities in Patients with Endometriosis: Impact on Quality of Life and Global Health Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2022
7. Poeta do Couto C & Al. Endometriosis and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2023 May;
8. Sarah J. Holdsworth-Carson & Al Editorial: Comorbidities in Women with Endometriosis: Risks and Implications Front. Reprod. Health, 27 June 202
9. Brookmeyer & Al Emergent and unusual presentations of endometriosis: pearls and pitfalls. Emerg Radiol. 2023/06
10. Saglik Gokmen B & Al. Effects of Dienogest Therapy on Endometriosis-Related Dysmenorrhea, Dyspareunia, and Endometrioma Size. Cureus. 2023 Jan
11. Casalegno J & Al High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? PLoS ONE 7(10): e48137 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048137
12. Baulande S. Les microARN circulants, une nouvelle classe de iPubli-Inserm www.ipubli.inserm.fr › bitstream › handle
13. Bendifallah S. & Al Validation of a Salivary miRNA Signature of Endometriosis https://evidence.nejm.org/doi/abs/10.1056/EVIDoa2200282
14. Richeux V Endométriose: l'arrivée du test salivaire devrait contribuer au recul de la chirurgie Medscape 16/10/2023.

Ryeqo®

rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone

NOUVELLE INDICATION

Cher Professeur, Cher Docteur,

Gedeon Richter a le plaisir de vous informer que l'**EMA a approuvé une indication supplémentaire pour le Ryeqo® en date du 30/10/2023 :**

Ryeqo® est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.[1,2]

Ryeqo® est le premier antagoniste oral de la GnRH avec une thérapie de substitution en Europe pour le traitement symptomatique de l'endométriose.[1]

Le remboursement de cette nouvelle indication est en préparation.

Ryeqo® (40 mg de rélugolix contenant 1 mg d'estradiol (E2) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone (NETA)) a été précédemment approuvé par l'EMA pour le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.[1,2]

Ryeqo® est disponible sur le marché luxembourgeois depuis le 1er août 2022 et remboursé depuis février 2023.

Pour l'indication des fibromes utérins, Ryeqo® est remboursé au taux préférentiel de 100% en cas de prescription dans l'indication approuvée.

Présentation	Numéro national	Prix public
RYEQO® 40 MG/1 MG/0,5 MG COMP PELL 84	0930687	€246,18

Si vous souhaitez obtenir de plus amples informations, n'hésitez pas à nous contacter :

T: +32 2 704 93 30 ou par e-mail : **info.benelux@gedeonrichter.eu**

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées,

Isabelle De Walsche
Managing Director

Deborah Van den Winckel
Responsable de l'information et de la publicité

1. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1565.htm
2. RCP Ryeqo®, latest approved version

EMA: European Medicines Agency; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. Excipient à effet notoire : 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 chez les femmes adultes en âge de procréer : dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ; dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement par Ryeqo doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose. 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. Perte de DMO et ostéoporose : Un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 ans de traitement. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser un examen DXA avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Instauration du traitement **:** Une grossesse doit être exclue 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. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les symptômes des fibromes utérins et ceux de l'endométriose régressent lorsque la ménopause débute. 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 de Ryeqo**. 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 comprimé oublié doit être pris dès que possible et le traitement poursuivi le jour suivant en prenant un comprimé à l'heure habituelle. En cas d'oubli d'au moins deux comprimés pendant des jours consécutifs, la protection contraceptive peut être réduite. 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 ces indications. *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 le traitement des symptômes des fibromes utérins. La sécurité et l'efficacité de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement de l'endométriose n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible. 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). 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 :** Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %). 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. Diminution de la libido (inclut une diminution de la libido, une perte de libido et un trouble de la libido). **Affections du système nerveux :** Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections vasculaires :** Très fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. Peu fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Alopécie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angiœdème. Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Arthralgie. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. 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 :** 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 :** 10/2023.

KEDP/DAE95I/LUX, date of creation 11/2023. E.R.: Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden

GEDEON RICHTER
Health is our mission

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

Glioblastome: le LIH dirige un projet européen sur la résistance aux traitements

Reconnaissant le besoin urgent de comprendre les mécanismes entrainant la résistance aux thérapies dans le glioblastome (GBM), le programme Horizon 2020 «TRANSCAN-3» mené par l'Union Européenne a décidé de financer un projet multinational coordonné par le laboratoire de neuro-oncologie «NORLUX» du «Department of Cancer Research» du LIH. Le projet, connu sous le nom de PLASTIG, vise à élucider les mécanismes complexes et inconnus qui permettent au GBM de résister aux traitements, ouvrant ainsi la voie au développement de thérapies plus efficaces. Les activités menées au Luxembourg dans le cadre de ce projet seront soutenues par le Luxembourg National Research Fund (Fonds National de la Recherche - FNR).

Une espérance de vie sombre

Le glioblastome (GBM), le type le plus agressif de tumeur cérébrale primaire, continue de poser un défi important dans le domaine de l'oncologie. Malgré l'existence de traitements tels que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, la majorité des patients atteints de GBM succombent à la maladie dans les 18 mois. Le taux de survie au-delà de cinq ans n'est que de 5,7%, ce qui fait du GBM l'un des cancers les plus difficiles à traiter. Le traitement chimiothérapeutique standard, le témozolomide (TMZ), n'apporte qu'un bénéfice limité, et les thérapies ciblées n'ont montré que peu ou pas d'avantages cliniques pour les patients atteints de GBM.

La plasticité, l'arme de la tumeur

Contrairement à d'autres tumeurs, les GBM n'acquièrent pas régulièrement de nouvelles mutations en réponse au traitement. Cependant, des recherches récentes ont mis en lumière la remarquable plasticité des cellules de GBM, ce qui leur confère la capacité à s'adapter à leur microenvironnement et à adopter des états de résistance suite à la thérapie (Fig. 1). Cependant, le rôle exact de la plasticité tumorale dans la résistance au traitement et les mécanismes associés ne sont pas clairs. Une analyse complète du GBM au niveau de chaque cellule individuelle dans un contexte spatial est donc nécessaire afin de comprendre les changements qui se produisent pendant la récidive.

Le projet européen PLASTIG

Dans ce contexte, le projet PLASTIG (*Tackling tumour heterogeneity and*

PLASTIcity as resistance mechanisms in Glioblastoma) vise à combler ces lacunes et à étudier les mécanismes moléculaires qui permettent au GBM de s'adapter et de résister au traitement au fil du temps et dans des endroits spécifiques de la tumeur. Pour ce faire, les chercheurs utiliseront des techniques de transcriptomique spatiale, qui permettent d'analyser les changements dans les tumeurs des patients avant et après le traitement.

En outre, des modèles précliniques dérivés de patients seront utilisés pour évaluer l'adaptation dynamique des cellules de GBM au traitement dans un environnement de laboratoire contrôlé. Des approches d'apprentissage automatique de pointe seront également appliquées pour trouver de nouveaux biomarqueurs de la résistance aux traitements et des régulateurs de la plasticité, identifiant ainsi de nouvelles stratégies de traitement combinatoire qui seront ensuite validées dans des études d'efficacité.

«Le projet PLASTIG vise à mieux comprendre le rôle de la plasticité dans la résistance du GBM et à découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour les traitements combinatoires de nouvelle génération. En outre, nous cherchons également à identifier des biomarqueurs capables de prédire la réponse des patients au traitement afin de faire progresser les thérapies personnalisées», déclare le Dr Anna Golebiewska, coordinatrice principale du projet et responsable du laboratoire de neuro-oncologie NORLUX au LIH.

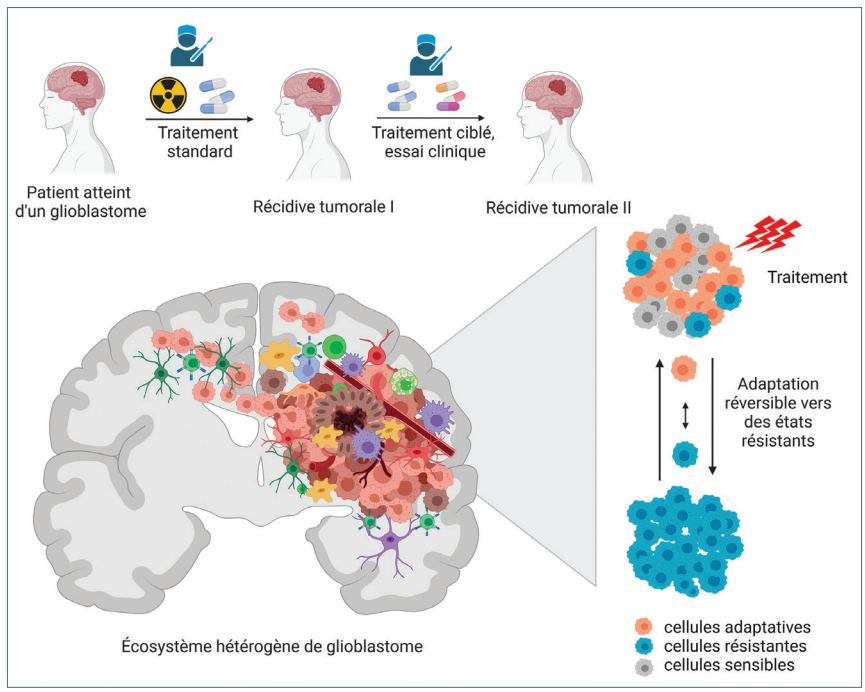


Fig. 1: Le rôle de la plasticité tumorale dans l'acquisition de la résistance au traitement.

«Alors que la récidive du GBM constitue un défi inévitable pour les patients et que la prévalence du GBM devrait augmenter en raison du vieillissement de la population, le projet PLASTIG représente une étape cruciale vers l'amélioration de la compréhension des mécanismes de résistance au traitement. Grâce à son approche de recherche innovante, nous visons à ouvrir de nouvelles voies pour des traitements efficaces qui pourraient améliorer de manière significative la vie des patients atteints de GBM et de leurs familles», conclut-elle.

Une équipe multidisciplinaire

Le consortium PLASTIG, coordonné par le laboratoire de neuro-oncologie «NORLUX» du *Department of Cancer Research* du LIH, inclut l'Institut du Cerveau (*Paris Brain Institute*), l'Université de Fribourg et le *Royal College of Surgeons* en Irlande. Il rassemble une expertise interdisciplinaire dans les approches informatiques avancées, l'analyse unicellulaire et l'analyse d'images spatiales, ce qui permettra des recherches révolutionnaires au-delà de ce qui est actuellement disponible.

PLASTIG est financé par le projet TRANSCAN-3, une initiative soutenue par l'UE réunissant 31 organismes de financement de 20 pays, dont le Fonds national de la Recherche du Luxembourg (FNR), avec le but commun de soutenir la recherche translationnelle sur le cancer à fort impact à travers des appels d'offre transnationaux conjoints, tirant parti de la coopération internationale et interrégionale.

Pour plus d'informations sur le projet PLASTIG: *https://transcan.eu/output-results/funded-projects/plastig.kl* ■

> «Malgré l'existence de traitements tels que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, la majorité des patients atteints de GBM succombent à la maladie dans les 18 mois.»

CAS CLINIQUE

La randonnée me casse les pieds…

En août 2022, une femme de 60 ans se présente aux Urgences pour douleur du bord latéral du pied droit et ecchymose étendue, survenues dans les suites d'une torsion du pied en varus. Une radiographie est réalisée et montre une fracture non déplacée de la base du 5e métatarsien (M5). Une gouttière plâtrée est mise en place, des antalgiques et une HBPM à dose préventive sont prescrits. La patiente doit se déplacer avec une béquille pour décharger le pied, ce qu'elle ne fait pas très consciencieusement. Dix jours plus tard, la gouttière est remplacée par un plâtre de marche.

Dr Anne-Marie Bilas

Un mois et demi après le traumatisme, la douleur migre vers la base de l'hallux, la rendant incapable de poser le pied au sol.

La radio ne décrit aucune lésion au niveau du 1er rayon, un cal osseux est acquis à 80% au niveau de M5; ceci est jugé suffisant pour retirer le plâtre et reprendre la marche, en fonction de la douleur. De la kinésithérapie proprioceptive est prescrite.

Devant des douleurs persistantes, une scintigraphie est réalisée et indique une probable lésion microtraumatique récente de M2 droit et un phénomène algoneurodystrophique au niveau du membre inférieur (MI) droit distal, marqué par la raréfaction osseuse au CT-scan. Aucun traitement n'est prescrit.

Parmi les antécédents, on relève une ménopause à l'âge de 43 ans par ovariectomie, un tabagisme actif important, une insuffisance rénale chronique. La patiente pratiquait, jusqu'au traumatisme, de la randonnée pédestre et de la danse country.

Deux mois plus tard, les douleurs sont toujours présentes, touchant maintenant essentiellement le talon, rendant la marche impossible.

L'examen clinique montre un œdème bilatéral, chaud, non rouge, prenant le godet et une douleur élective à la palpation de M2. La radio confirme la fracture de M5 en cours de consolidation, une nouvelle fracture au niveau de M2 et une ostéoporose mouchetée sévère. Le pied est à nouveau mis en décharge (pas de contention, repos et utilisation de béquilles).

La densitométrie osseuse montrera une ostéoporose rachidienne (T-score -2.0) et fémorale (T-score -2.8). Un traitement par alendronate est recommandé mais la patiente ne souhaite pas l'entreprendre. Des suppléments de vitamine D et de calcium sont prescrits.

La situation s'améliore mais la patiente déambule toujours avec 2 cannes 6 mois après l'événement initial. De la kinésithérapie pour réadaptation à la marche est prescrite jusqu'à récupération de l'autonomie.

En octobre 2023, la patiente présente une douleur au bord externe du pied gauche lors de l'appui. L'examen clinique est banal si ce n'est une nette douleur à la palpation des 4e et 5e métatarsiens.
Une scintigraphie confirmera une fracture de fatigue de la tête de M4 gauche. Elle avait repris ses randonnées quotidiennes, sans y intégrer suffisamment de progressivité malgré les conseils reçus.

Ainsi, sur une période de 14 mois, notre patiente a présenté une fracture sur un traumatisme mineur et deux fractures sans traumatisme, toutes sur les métatarsiens, sites inhabituels de fractures ostéoporotiques.

Si la fragilité osseuse contribue à la situation clinique, elle ne peut tout expliquer à elle seule: le diagnostic de fracture de stress y domine. C'est ce sujet que nous développerons dans les lignes qui suivent. ■

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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

AXURA®
Memantine

MERZ

Les fractures de fatigue

Bien qu'une activité physique régulière stimule la croissance osseuse et augmente la densité minérale osseuse (DMO), et donc diminue le risque fracturaire, la répétition de contraintes sous-maximales au même site osseux augmente le risque de fracture d'un os normal.

La fracture de fatigue (FF) doit être distinguée de la fracture par insuffisance osseuse qui peut survenir lorsqu'une charge normale est appliquée à un os anormal.

La FF, fracture de stress ou de surmenage, apparaît lorsque la capacité de réparation de l'os (remodelage osseux) est dépassée, selon la loi de Wolff. Les contraintes persistantes au-delà de la zone élastique de l'os créent des micro-fractures et une déformation plastique persistante. Si le remodelage ne peut réparer ces micro-fractures, elles fusionnent en une discontinuité dans l'os cortical et une fracture se produit. Un déplacement secondaire et une nécrose du fragment osseux sont possibles.

La FF reflète donc le déséquilibre entre la résistance de l'os et la charge mécanique qui lui est imposée, conduisant à une réparation inappropriée et à des lésions cumulées.

La FF fut décrite pour la 1ère fois sous le nom de «pied de marche» en 1855 chez les recrues militaires qui présentaient une douleur et un gonflement des pieds après un entraînement intensif. La FF est une pathologie fréquente chez les sportifs touchant aussi les non-sportifs.

Clinique

La douleur, d'abord localisée, apparait lors d'une activité intensive ou dans les suites d'un changement brusque d'activité et persiste pendant des périodes de plus en plus longues, évoluant généralement sur 2 ou 3 semaines si l'activité se poursuit. Elle aboutira à une impossibilité de mise en charge, pouvant évoluer jusqu'à être présente au repos et nécessitant l'arrêt de l'activité ou du sport. Le gonflement est inconstant.

Épidémiologie

La fracture de stress concerne 10 à 20% des blessures sportives et est plus fréquente chez les femmes. La prévalence varie selon le type d'activité, touchant préférentiellement les coureurs d'endurance, les pratiquants de l'athlétisme et les danseurs, avec un taux global de 1,54/100.000 athlètes exposés, tout sport confondu (2,22 chez les filles, 1,27 chez les garçons dans les sports mixtes). Toutefois, lors d'une formation militaire de base, on a montré que jusqu'à 0,9-5,2% des hommes et 3,4-21% des femmes pouvaient développer une FF après 8 semaines d'entraînement intensif.

L'emplacement de la FF varie selon le sport impliqué (Tableau 1). Elle se produit le plus souvent au niveau des

Tableau 1. Localisation de la FF en fonction du sport pratiqué

Sport	Localisation de la FF
Athlétisme	Naviculaire, tibia, métatarsiens
Course de fond	Tibia, péroné
Danse	Métatarsiens
Gymnastique, natation	Colonne vertébrale (lyse isthmique)
Recrues militaires	Calcanéum, métatarsiens

Tableau 2. Classification des FF en fonction du site anatomique

Risque	Site
Faible	Calcanéum Péroné Diaphyse fémorale 1er à 4e métatarsiens Tibia postérieur ou médial 1ers sésamoïdes métatarsiens Bassin Côtes Diaphyse ulnaire
Moyen	Diaphyse fémorale Bassin Tibia postérieur ou médial 5e métatarsien (diaphyse)
Haut	Tibia antérieur Tête fémorale Col fémoral 5e métatarsien proximal 1er sésamoïdes métatarsiens Naviculaire Malléole médiale Rotule Talus

MI et de la colonne (lyse isthmique). L'évolution de la FF, de même que sa prise en charge, dépend du site concerné. Une classification (variant quelque peu selon les auteurs) identifie les emplacements à risque haut, moyen ou faible (Tableau 2). Le site à haut risque est un lieu de traction ou de compression élevée et à faible débit sanguin. Il présente une plus haute probabilité d'extension de la fracture, de pseudarthrose ou de retard de consolidation. Au contraire, la FF sur site à faible risque a un taux de récidive plus faible, moins de complications ou de mauvaise cicatrisation.

Etiologie et facteurs de risque

L'étiologie de la FF est multifactorielle. L'identification des facteurs de risque (FR) aide à définir une susceptibilité individuelle et pourrait permettre la mise en œuvre d'une prévention (Tableau 3).

Il a été montré qu'une plus faible masse maigre ou une masse grasse plus importante augmentent le risque de FF chez les athlètes et non athlètes. La différence de la composition corporelle liée au sexe pourrait expliquer partiellement la prévalence plus élevée chez les femmes. En présence d'une oligo- aménorrhée, la composition corporelle semble perdre son importance. Il est à noter également qu'une étude n'a pas confirmé l'influence de la composition corporelle sur le risque de FF.

Par contre, les femmes qui perdent plus de poids lors de l'entraînement ont un risque accru, lié à un bilan énergétique négatif et à une condition physique de base inférieure, avec fatigue musculaire, moindre dissipation d'énergie par le muscle et plus grande absorption d'énergie par les os.
Certaines psychopathologies liées à l'alimentation, à l'image corporelle ou à l'exercice ont été identifiées chez les athlètes féminines avec FF. Elles pourraient conduire à de mauvaises habitudes alimentaires ou à un entraînement physique compulsif. Les troubles de l'alimentation, bien que faisant partie de la Triade du sportif, ne se sont cependant pas révélés être un prédicteur indépendant d'un risque accru de FF.

Le déficit énergétique relatif dans le sport (RED-S) est un FR bien connu de la FF. On le retrouve dans la Triade du sportif qui associe une faible disponibilité énergétique (restriction alimentaire), des irrégularités menstruelles ou une aménorrhée et une faible DMO. Tous les éléments ne sont pas nécessaires au diagnostic : les combinaisons varient et dépendent du type de sport. La carence énergétique est le facteur clé qui affecte plusieurs fonctions physiologiques et a des conséquences sur les performances et la santé de l'athlète. La faible disponibi-

Tableau 3. Facteurs de risque d'une FF

FR intrinsèques	FR extrinsèques
Antécédent de FF (risque de récidive x 5 à 6 chez les coureuses)	Entraînement excessif (Intensité et fréquence) Changement dans l'intensité ou la fréquence de l'activité Changement du type d'activité (Exercice nouveau répétitif) Repos limité après l'activité
Sexe féminin (risque x 2,3)	Type d'activité (++ courir, sauter, marcher)
Composition corporelle (faible masse maigre, masse grasse + élevée)	Nutrition: - Carences nutritionnelles - Déficit de disponibilité énergétique
BMI: 2 profils - < 19kg/m² (risque de triade de l'athlète) - > 30kg/m² (moins bonne condition physique)	Environnement (ex. surface de course)
DMO: controversé	Qualité de l'équipement (ex. chaussures)
Facteurs biomécaniques : - Géométrie osseuse - Mécanique de course - Moindre résistance osseuse	
Périodes prolongées d'aménorrhée	

lité énergétique entraîne une carence en œstrogènes et d'autres changements hormonaux (cortisol, leptine) qui conduisent à une faible DMO.

Les 3 composantes du RED-S sont observées chez 1-14% des athlètes féminines mais 78% ont au moins 1 aspect de la triade à un moment donné. Le risque de FF augmente avec le nombre de composants : 15-20% en présence d'1 facteur, jusqu'à 30-50% si plusieurs sont présents.

Les hommes (cyclistes, rameurs, coureurs, jockeys, sport de combat par catégorie de poids) courent aussi un risque de RED-S.

Le RED-S montre l'importance d'un apport énergétique suffisant (pouvant imposer des changements nutritionnels accompagnés si besoin) pour répondre à la dépense énergétique, notamment dans les sports d'endurance.

Chez les hommes, on notera également que des changements cycliques de la masse et de la composition corporelle est un FR de FF.

Parmi les facteurs biomécaniques, qui interviennent essentiellement au niveau du pied et de la cheville, une augmentation du risque est trouvée en présence d'un pied cavovarus (pied rigide qui n'atténue pas l'impact), d'un pied creux (FF des métatarsiens et du fémur), d'un pied plat (FF du tibia, du péroné et des os du tarse). L'alignement en varus du MI est associé aux FF des os du tarse et du fémur.

Diagnostic

Un diagnostic précoce est la clé d'une prise en charge optimale et améliore les chances de résolution par un traitement conservateur. Le diagnostic sera suspecté dès l'anamnèse et l'examen clinique. Le retard de diagnostic, fréquent, peut prédisposer à la pseudarthrose et imposer de la chirurgie ou à l'arrêt prolongé du sport.

En cas de suspicion de FF, une radiographie standard est généralement demandée et reste la modalité de 1ère intention, bien qu'elle soit négative dans 70% des cas en début d'évolution, le trait de fracture n'apparaissant qu'au bout de 3 semaines.

L'examen recommandé est l'IRM, montrant l'œdème périosté (1 à 2 jours après le début de la douleur) ou une anomalie de signal intracortical. La classification selon les résultats (Tableau 4) permet une meilleure approche du temps attendu pour la récupération.

L'IRM (88% de sensibilité, bonne spécificité) est préférée au scanner (42% de sensibilité, bonne spécificité) et à la scintigraphie osseuse (74% de sensibilité, faible spécificité – utile lorsqu'il y a suspicion de plusieurs FF).

Une biologie est également recommandée: chimie de base, dosage du calcium, de la vitamine D, fonction thyroïdienne au minimum. Chez les patients avec FF récurrente, le dosage de PTH et une calciurie de 24h sont proposés.

Des doses + élevées de 25(OH)D ont été associées à une diminution du risque de FF tibiale ou péronière chez des recrues féminines (risque x2 pour des concentrations < 20 ng/ml par rapport à ≥ 40 ng/ml).

Une étude prospective chez des militaires masculins n'a cependant pas trouvé de différence significative dans les taux de vitamine D entre les cas de FF et les autres, contrairement au taux de PTH qui était 60% plus élevé chez ceux ayant présenté un FF.

On n'a pas trouvé de corrélation entre marqueurs biochimiques du remodelage osseux (chez les hommes) ni entre concentration de télopeptides de collagène réticulé (chez les recrues féminines) et présence d'une FF.

Par contre, les taux sériques d'IGF-1 biodisponible ont diminué au cours de l'entraînement chez les femmes avec FF alors qu'ils augmentaient chez les femmes sans FF.

Bien que Lauder et coll. aient trouvé une forte relation négative entre DMO du col fémoral et probabilité de FF chez les soldates et que d'autres études aient mentionné une DMO basse au niveau de la colonne et de l'ensemble du corps chez des adolescent(e) athlètes, la relation entre FF et DMO reste controversée.

Tableau 4. Classification de Fredericson (selon les résultats de l'IRM)

Stade de la lésion	Résultats IRM
Grade 1	Œdème périosté
Grade 2	Œdème médullaire en T2
Grade 3	Œdème médullaire en T1 et T2
Grade 4a	Discrètes zones de modification du signal intracortical
Grade 4b	Zones linéaires de modification du signal intracortical corrélé avec une fracture franche

«La fracture de stress est une pathologie fréquente chez les sportifs touchant aussi les non-sportifs.»

En pratique clinique, une densitométrie osseuse est indiquée chez les sujets avec FF récurrente.

Traitement

Les objectifs sont de soulager la douleur, permettre une bonne consolidation osseuse et reprendre le sport au moment le plus opportun. Les schémas thérapeutiques, différents pour chaque site fracturaire, ne sont cependant pas bien définis. Dans les grandes lignes:

- Les FF sur site à faible risque sont généralement traitées de façon conservatrice, en 2 phases : arrêt de l'activité sportive pendant 6 à 8 semaines (décharge du site lésé) avec une antalgie efficace puis, après une période sans douleur de 10-14 jours, retour progressif et prudent à l'activité (en plusieurs semaines).
- La chirurgie peut être nécessaire, en fonction du type ou de l'évolution de la fracture, du site, ou même parfois être proposée pour accélérer la reprise de l'activité.
- Supplémentation en calcium et vitamine D.
- Exercices alternatifs afin d'éviter la fonte musculaire et la perte de force secondaires à l'inactivité complète, et de minimiser la fatigue musculaire lors de la reprise des entraînements.

Différents traitements médicaux ont été suggérés:

- Les biphosphonates: ils ne sont pas approuvés dans cette indication et n'ont été le sujet que de peu d'études (1 série de 5 cas avec le pamidronate IV qui s'est révélé efficace pour réduire la durée du repos, une étude rétrospective sur l'ibandronate IV qui s'est révélé sûr et efficace pour la réduction de la douleur au repos et à l'effort et l'amélioration de la mobilité chez 64% des sujets dans les 2 semaines, une étude sur le risédronate pendant 12 semaines, sans preuve d'efficacité pour réduire l'incidence de la FF, retarder l'apparition ou diminuer la gravité des fractures).
- Le tériparatide: aucune étude n'a été menée dans le cadre spécifique des FF mais un essai est en cours.
- Les autres candidats sont l'antisclérostine, le dénosumab ou de nouveaux médicaments ostéoanabolisants comme l'abaloparatide et le romosozumab.

Tableau 5. Diagnostic différentiel d'une fracture de fatigue

Néoplasie osseuse
Tendinite
Infection
Périostite
Syndrome des loges d'effort
Ostéome ostéoïde
Claudication intermittente

Prévention

Elle repose sur la détection des FR et nécessite une formation des professionnels de la santé, des entraîneurs et une information des athlètes. L'intervention fera appel à une approche multidisciplinaire (médecins du sport, nutritionniste, psychologue du sport, orthopédiste…).

Une attention particulière doit être portée sur le dépistage de la Triade des athlètes féminines. Le programme d'entraînement se déroulera progressivement, sans modification brutale dans l'intensité ou la fréquence des séances.

Conclusion

La fracture de fatigue se produit, par définition, sur un os normal et touche essentiellement les sportifs. Toutefois, dans la population non sportive, les activités avec contraintes osseuses répétitives ou mal gérées ne sont pas exceptionnelles. Il faut y penser devant une douleur persistante, surtout aux membres inférieurs. Le changement dans la dynamique de marche de même que la fragilité osseuse, qu'elles qu'en soient les causes, interviennent plus que probablement, comme chez notre patiente. ■

> «Un diagnostic précoce est la clé d'une prise en charge optimale et améliore les chances de résolution par un traitement conservateur.»

Références:

- McInnis KC, Ramey LN. High-Risk Stress Fractures: Diagnosis and Management. PM R. 2016 Mar;8(3 Suppl):S113-24. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.09.019. PMID: 26972260.
- Welck MJ, Hayes T, Pastides P, Khan W, Rudge B. Stress fractures of the foot and ankle. Injury. 2017 Aug;48(8):1722-1726. doi: 10.1016/j.injury.2015.06.015. Epub 2015 Sep 15. PMID : 26412591
- da Rocha Lemos Costa TM, Borba VZC, Correa RGP, Moreira CA. Stress fractures. Arch Endocrinol Metab. 2022 Nov 11;66(5):765-773. doi: 10.20945/2359-3997000000562. PMID: 36382766; PMCID: PMC10118812.
- Burgi AA, Gorham ED, Garland CF, Mohr SB, Garland FC, Zeng K, Thompson K, Lappe JM. High serum 25-hydroxyvitamin D is associated with a low incidence of stress fractures. J Bone Miner Res. 2011 Oct;26(10):2371-7. doi: 10.1002/jbmr.451. PMID: 21698667.
- Välimäki VV, Alfthan H, Lehmuskallio E, Löyttyniemi E, Sahi T, Suominen H, et al. Risk factors for clinical stress fractures in male military recruits: a prospective cohort study. Bone. 2005 ;37(2) :267–273
- Strohbach CA, Scofield DE, Nindl BC, Centi AJ, Yanovich R, Evans RK, et al. Female recruits sustaining stress fractures during military basic training demonstrate differential concentrations of circulating IGF-I system components : a preliminary study. Growth Horm IGF Res. 2012 ;22(5):151–157

MENTIONS LÉGALES. ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT. L52, solution buvable en gouttes. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Aconitum napellus 3 DH 2,667 ml. Arnica montana 3 DH 2,667 ml. Belladonna 3 DH 2,667 ml. Bryonia 3 DH 2,667 ml. China rubra 3 DH 2,667 ml. Drosera 2 DH 2,667 ml. Eupatorium perfoliatum 3 DH 2,667 ml. Gelsemium 6 DH 2,667 ml. Senega 2 DH 2,667 ml. Eucalyptus globulus TM 6,000 ml. pour 30 ml de solution buvable en gouttes. Excipients à effet notoire : éthanol à 70% (V/V). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.. 3. FORME PHARMACEUTIQUE. Solution buvable en gouttes. 4. DONNEES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques. Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des états grippaux (courbatures, fièvre, maux de tête, frissons). 4.2. Posologie et mode d'administration. Posologie. Médicament réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans. Adultes : 20 gouttes 3 à 6 fois par jour. La durée maximale du traitement est de 7 jours. Enfants à partir de 3 ans : 10 gouttes 3 fois par jour pour une durée maximale de 5 jours en raison de la présence d'alcool dans la solution buvable. Un intervalle d'au moins 4 heures entre deux prises doit être respecté. Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes. Mode d'administration. Ce médicament est à prendre, dans un peu d'eau, de préférence en dehors des repas. Garder le médicament sous la langue avant de l'avaler. Voie sublinguale. 4.3. Contre-indications. • Enfant de moins de 3 ans. • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. • Ce médicament contient 70 % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 276 mg par dose (20 gouttes), ce qui équivaut à 6,9 ml de bière, 2,8 ml de vin par dose chez l'adulte, et jusqu'à 138 mg par dose (10 gouttes), ce qui équivaut à 3,5 ml de bière, 1,4 ml de vin par dose chez l'enfant. • Dangereux en cas d'utilisation chez les personnes alcooliques. • À prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Sans objet. 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement. En raison de la présence d'alcool, ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Sans objet. 4.8. Effets indésirables. 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr. 4.9. Surdosage. Sans objet. 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES. 5.1. Propriétés pharmacodynamiques. Classe pharmacothérapeutique : Médicament homéopathique. En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques. Sans objet. 5.3. Données de sécurité préclinique. Sans objet. 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES. 6.1. Liste des excipients. Ethanol, eau purifiée utilisés comme véhicules pour les montées en dilution des différentes souches. 6.2. Incompatibilités. Sans objet. 6.3. Durée de conservation. 5 ans avant ouverture. 30 mois après première ouverture. 6.4. Précautions particulières de conservation. Pas de précautions particulières de conservation. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur. Boîte en carton contenant un flacon en verre jaune de 30 ml muni d'un compte-gouttes. 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation. Pas d'exigences particulières. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE. LABORATOIRES LEHNING. 3 RUE DU PETIT MARAIS. 57640 SAINTE-BARBE. FRANCE. [Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]. 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE. 34009 301 803 7 2 : 1 flacon de 30 ml. 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION. 27/06/2019. 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE. 07/02/2020. 11. DOSIMETRIE. Sans objet. 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES. Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE. Médicament non soumis à prescription médicale.

UNIQUEMENT EN PHARMACIE

MADE IN FRANCE

Notre **expertise des plantes** au service de **votre santé**

Eucalyptus globulus origine UE

COMPOSITION

- Aconitum napellus 3 DH
- Arnica montana 3 DH
- Belladonna 3 DH
- Bryonia 3 DH
- China rubra 3 DH
- Drosera 2 DH
- Eupatorium perfoliatum 3 DH
- Gelsemium 6 DH
- Senega 2 DH
- Eucalyptus globulus TM

LEHNING
LABORATOIRES

MÉDICATION VÉGÉTALE DEPUIS 1935

2023-PI-062

La Plagne Paradiski

Nichée au cœur des majestueuses montagnes des Alpes françaises, La Plagne est bien plus qu'une simple station de ski. Elle incarne une histoire de transformation et d'ouverture, ayant vu le jour il y a 60 ans grâce à la volonté des hommes de sculpter la nature pour créer un lieu de villégiature accessible à tous.

Sandrine Stauner-Facques

© Office de Tourisme de La Grande Plagne

©Société d'Aménagement de La Plagne.

«Avec 60% de pistes vertes et bleues, les pistes de La Plagne séduisent les skieurs débutants et intermédiaires, en particulier autour des sites et des villages.»

© Office de Tourisme de La Grande

©Société d'Aménagement de La Plagne

Au fil des décennies, La Plagne a su préserver son caractère exceptionnel, tout en proposant une vaste gamme d'activités pour satisfaire tous les goûts. Cette destination de montagne offre un mélange unique de paysages à couper le souffle, d'aventures inoubliables et de moments de détente contemplative.

Le domaine skiable Live 3000

Une expérience unique pour côtoyer les sommets, été comme hiver, à une altitude de 3000 mètres, accessible grâce à la toute nouvelle télécabine des Glaciers. Après une ascension de dix minutes, les skieurs et les piétons sont accueillis dans un espace aménagé, propice à la contemplation. «*Le sixième ciel*», tel un refuge douillet, propose une variété de collations sucrées et salées, à déguster en intérieur ou en terrasse, offrant une vue exceptionnelle sur les glaciers de la Vanoise.

Les pistes de ski

Avec 60% de pistes vertes et bleues, les pistes de La Plagne séduisent les skieurs débutants et intermédiaires, en particulier autour des sites et des villages. Ces pistes larges et douces en pente ne sont pas étrangères à l'étymologie du nom «*Plagne*», qui signifie «*replat*» ou «*plateau*» en hauteur. Il est également possible de traverser l'intégralité du domaine skiable en empruntant uniquement des pistes bleues, grâce à l'offre spéciale débutants «*CoolSki*».
Cependant, les 53 pistes rouges et noires ne sont pas en reste. Certaines d'entre elles sont devenues mythiques en raison de leur longueur ou de leur challenge sportif. Par exemple, la piste rouge «*Natur*», non damée, du Mont de la Guerre, s'étend sur plus de 6 km et présente un dénivelé négatif de 1100 m, offrant une expérience sauvage sans télésiège en vue. De même, la piste noire du Dérochoir est un véritable défi pour les skieurs expérimentés, avec en prime un panorama à couper le souffle.

Pour les non-skieurs ou pour ceux en quête d'autres aventures...

La Plagne offre une multitude d'activités, parmi lesquelles:

- Le bobsleigh (Attraction unique en France).
- Balades en raquettes.
- Immersion «*slow*» à Montchavin-les-Coches: ce lieu préservé propose des balades avec des chiens de traineau, une nuit insolite dans une cabane-chalet, ou même la pratique du ski-sophrologie en pleine forêt.
- Une proposition extraordinaire: skier avec des skis fabriqués à partir d'essences de bois locales, offrant des sensations de glisse exceptionnelles.

Au fil des années, La Plagne a évolué pour devenir un véritable paradis pour les amoureux de la montagne, qu'ils soient amateurs de sports d'hiver, d'activités estivales ou tout simplement en quête de tranquillité en pleine nature. Cette destination incarne l'harmonie entre l'homme et la nature, offrant à chacun la possibilité de se ressourcer et de s'évader au cœur des Alpes.

Que vous soyez un skieur passionné, un amateur de randonnée, ou tout simplement à la recherche d'une escapade loin de l'agitation urbaine, La Plagne vous invite à vivre des moments exceptionnels, entourés par la majesté des montagnes.

Une expérience unique qui vous laissera des souvenirs impérissables, que vous aurez envie de revivre encore et encore. ■

Concert

Grand Corps Malade

Grand Corps Malade, de son vrai nom Fabien Marsaud, est un artiste qui transcende la musique pour toucher les cœurs. Il est une figure emblématique de la chanson française contemporaine. À travers ses textes, il évoque l'amour, la douleur, la rédemption, et les rêves. Son style unique de slam crée une mélodie envoûtante. Il est également un homme engagé, utilisant sa notoriété pour sensibiliser le public à des enjeux sociaux et humanitaires. En résumé, Grand Corps Malade est un virtuose des mots, un slameur visionnaire, et un humaniste passionné, dont l'héritage artistique est un trésor inestimable dans le paysage musical français.

Grand Corps Malade est de retour sur scène avec un nouveau spectacle! Après son album *Mesdames* et une tournée à guichets fermés devant plus de 350.000 spectateurs, il présentera son nouvel opus que l'on attend avec impatience!

Samedi 3 février 2024 à 20h au Galaxie d'Amnéville - label-ln.com - Tarifs: entre 35 et 59€

Atelier d'écriture

Avec Laure Roldàn

Avec cet atelier d'écriture organisé dans le cadre de sa résidence artistique à la Kufa, Laure Roldàn vous invite à prendre votre palette de couleurs et à écrire votre bonheur. Le film d'Agnès Varda et sa forme serviront de prétexte pour en explorer les différentes facettes et nourrir l'écriture de ce projet. Les participant(e)s chercheront des dialogues qui oscillent entre jeux de mots, calembours, citations et maximes, et travailleront à partir des sensations produites par la fugue de Mozart, une photo de souvenir de bonheur, une peinture qui leur procure une sensation de bonheur, un instant qui le capte, une accumulation de leurs impressions pour mieux en dessiner le contour.

Cet atelier est ouvert à toutes et tous, que vous ayez 7 ou 77 ans. N'hésitez pas à venir avec une chanson, une photo souvenir, un objet, une image qui racontent le bonheur pour vous.

Atelier à la Kufa à Esch-sur-Alzette le 24 janvier 2024 de 18h à 20h30 - kulturfabrik.lu/de

Théâtre

Un dîner d'adieu

La célèbre comédie de Matthieu Delaporte et Alexandre de la Patellière notamment jouée par Audrey Fleurot, Guillaume de Tonquédec et Eric Elmosnino en tournée 2023 et 2024 avec Laëtitia Milot, Cartman et Jean-Baptiste Shelmerdine.

Devant se rendre à un autre dîner auquel ils ne veulent au fond pas aller, Pierre et Clotilde prennent une décision: faire le ménage dans leurs amitiés usées. Ils organiseront des dîners d'adieu, mélange d'hommage et de délivrance, pour ces amis qui vont disparaître de leur vie.

Leur première victime: Antoine Royer. Mais, entre un Pierre un peu lâche et velléitaire, une Clotilde imprévisible et cet ami pour le moins curieux, rien ne se passe comme prévu…

Samedi 10 février 2024 au CHAPITO du Casino 2000. Ouverture à 19h30 et pièce à 20h30 - Tarif: à partir de 35€ - casino2000.lu

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques: Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique: Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué. Posologie: *Psoriasis en plaques:* La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. *Rhumatisme psoriasique:* La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. Populations particulières: *Personnes âgées (≥ 65 ans):* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. *Insuffisance rénale ou hépatique:* Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir résumé des caractéristiques du produit. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de solution conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir résumé des caractéristiques du produit. **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple tuberculose active). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires chez environ 14 % des patients dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Tableau récapitulatif des effets indésirables: Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes : *Fréquence :* **Effets indésirables. Infections et infestations :** *Très fréquent :* Infections des voies respiratoires. *Peu fréquent :* Infections à Herpes simplex. Dermatophytoses. Gastro-entérite. **Affections du système immunitaire :** *Peu fréquent :* Hypersensibilité. Anaphylaxie. **Affections du système nerveux :** *Fréquent :* Céphalée. **Affections gastro-intestinales :** *Fréquent :* Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané :** *Peu fréquent :* Urticaire. Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** *Fréquent :* Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Fréquent :* Réactions au site d'injection. **Investigations :** *Fréquent :* Transaminases augmentées. *Peu fréquent :* Neutrophiles diminués. Description de certains effets indésirables: *Transaminases augmentées:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzymes hépatiques augmentées, transamina ses augmentées, test hépatique anormal, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traité par guselkumab (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN et > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines que dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines (tableau 2). Une fréquence similaire a été observée quels que soit la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III de 2 ans sur le rhumatisme psoriasique. **Tableau 2 : Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique. A: Jusqu'à la semaine 24[a] : A1 :** Placebo N : 370[c] **– A2 :** guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c] **– A3 :** guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c] **– B: Jusqu'à 1 an[b] : B1 :** guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c] **– B2 :** guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c]. ALAT : **> 1 à ≤3 x LSN A1 :** 30,0% ; **A2 :** 28,2% ; **A3 :** 35,0% ; **B1 :** 33,5% ; **B2 :** 41,2%. **> 3 à ≤5 x LSN A1 :** 1,4% ; **A2 :** 1,1% ; **A3 :** 2,7% ; **B1 :** 1,6% ; **B2 :** 4,6%. **> 5 x LSN A1 :** 0,8% ; **A2 :** 0,8% ; **A3 :** 1,1% ; **B1 :** 1,1% ; **B2 :** 1,1%. ASAT : **> 1 à ≤3 x LSN A1 :** 20,0% ; **A2 :** 18,8% ; **A3 :** 21,6% ; **B1 :** 22,8% ; **B2 :** 27,8%. **> 3 à ≤5 x LSN A1 :** 0,5% ; **A2 :** 1,6% ; **A3 :** 1,6% ; **B1 :** 2,9% ; **B2 :** 3,8%. **> 5 x LSN A1 :** 1,1% ; **A2 :** 0,5% ; **A3 :** 1,6% ; **B1 :** 0,5% ; **B2 :** 1,6%. [a] *période contrôlée versus placebo.* [b] *les patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par guselkumab ne sont pas pris en compte.* [c] *nombre de patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période.* Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminase étaient ≤ 3 x LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. *Diminution du nombre de neutrophiles:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par guselkumab. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. *Gastro-entérite:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 264, 5,8 % de tous les patients traités par guselkumab ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab jusqu'à la semaine 264. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Réactions au site d'injection:* Lors de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de guselkumab et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de guselkumab ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab. Lors de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes guselkumab que dans le groupe placebo ; 5 patients (1,3 %) dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté le guselkumab en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Immunogénicité:* L'immunogénicité du guselkumab a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de Phase II et de Phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans les analyses poolées de Phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,76 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifieruneffet-indesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr. Ou **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments**, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli. EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis. EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE :** 15/07/2022. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

Tremfya	BE PP incl. 6% TVA	BE Actif	BE VIPO	LUX PP incl. 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	1.986,25 €	12,10 €	8,00 €	1.928,26 €
100 mg – 1 stylo prérempli				

SKIN CLEARANCE[2]

JOINT EFFICACY[1,3]

PROVEN DURABILITY[2]

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.[1]

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.[1]

1. SmPC Tremfya. **2.** Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. **3.** Ferris et al, Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-To-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study, J Dermatology Treatment, 2020 Mar; 31 (2): 152-159.

One-Press
UN STYLO PRÉREMPLI SIMPLE D'UTILISATION POUR LES PATIENTS[3]

Téléphone : 0800 93 377 (BE) – 800 29 504 (LUX) • **E-mail**: janssen@jacbe.jnj.com • **Internet**: www.janssen.com/belgium

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

@Janssen-Cilag – CP-357979 - Approval date : 12-2022 - vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Quel premier choix dans la vaginose bactérienne?

La vaginose bactérienne est l'infection vaginale la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer. En médecine générale comme en pharmacie, il s'agit d'une plainte courante. Quelle est la meilleure réponse à apporter aux patientes? Les antibiotiques sont-ils vraiment le bon réflexe?

Si l'on se réfère aux recommandations en matière d'antibiothérapie, le métronidazole ou la clindamycine sont le réflexe conventionnel face à une vaginose bactérienne[1,2].

Ce choix n'est pas anodin pour autant, car le métronidazole est connu pour son effet disulfiram-alcool, y compris par voie vaginale, et il pose surtout le problème de favoriser les résistances aux antibiotiques. Et ce d'autant plus que le taux de récidive après antibiothérapie est supérieur à 50%[3].

En réalité, un traitement antibiotique ne devrait être instauré qu'en cas de diagnostic formel. Outre les mesures visant à restaurer l'équilibre à long terme de la flore vaginale, quelles alternatives proposer dès lors face à une patiente symptomatique?

Option à envisager: le chlorure de déqualinium

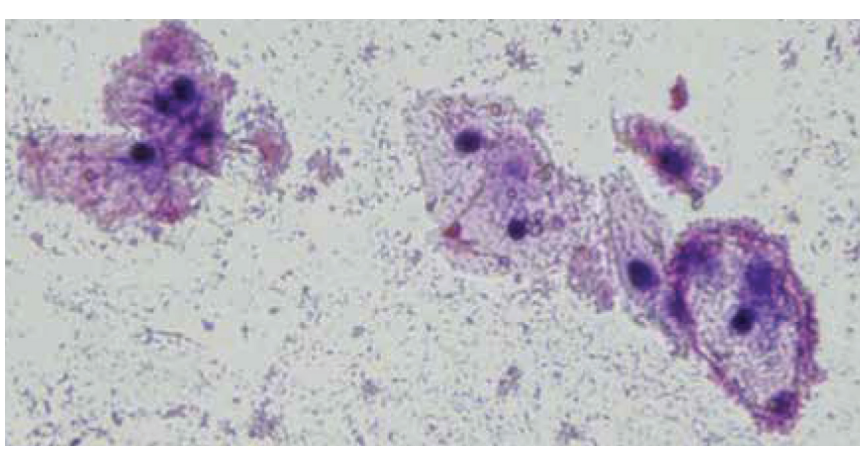
Le chlorure de déqualinium a un mode d'action différent des antibiotiques, agissant davantage comme un antiseptique sans interférer avec les organites intracellulaires. Il a aussi l'avantage d'être virtuellement non résorbé par voie systémique, ce qui représente un atout chez une femme en âge de procréer.

Enfin, grâce à son mode d'action aspécifique, non seulement il est actif sur une grande diversité de bactéries à l'origine de vaginoses, mais le risque de développement de résistances est très faible.

Plusieurs études ont d'ailleurs documenté l'efficacité du chlorure de déqualinium. Ainsi, en 2011, Weissenbacher et coll.[4] ont comparé le chlorure de déqualinium et la clindamycine vaginale pour le traitement de la vaginose bactérienne, dans une étude multinationale, multicentrique et randomisée portant sur 321 femmes. Les résultats à une semaine (C1) puis à un mois (C2) ont montré que les taux de guérison avec le chlorure de déqualinium (C1: 81,5%, C2: 79,5%) étaient aussi élevés qu'avec la clindamycine (C1: 78,4%, C2: 77,6%).

Le traitement par chlorure de déqualinium a donc eu la même efficacité que la clindamycine crème. Les chercheurs ont aussi observé une tendance à la diminution de la fréquence des candidoses vulvovaginales en post-traitement chez les femmes traitées par chlorure de déqualinium (chlorure de déqualinium: 2,5%, clindamycine: 7,7%; p = 0,06).

Les deux traitements ont été bien tolérés et aucun événement indésirable grave n'est survenu. Les auteurs ont conclu que le chlorure de déqualinium est aussi efficace que la clindamycine, bien toléré et ne pose aucun pro-



Clue cells dans un frottis d'une patiente atteinte de vaginose bactérienne.

blème systémique, et constitue donc une alternative thérapeutique valable pour les femmes souffrant de vaginose bactérienne.

Une étude récente en «real-life»

En 2021 encore, l'étude menée par Vives et coll. en Espagne, et publiée dans le *Journal of Obstetrics and Gynaecology*[5], a également montré que le chlorure de déqualinium réduit efficacement les symptômes et améliore la qualité de vie des patientes pendant les épisodes de vaginose bactérienne.

L'objectif de cette étude était de caractériser les épisodes de vaginose bactérienne chez des femmes adultes, ainsi que leur traitement par le chlorure de déqualinium. Les données de 573 patientes atteintes de vaginose bactérienne et traitées par chlorure de déqualinium ont été collectées à partir de dossiers médicaux et de questionnaires.

L'étude montre que 20,6% d'entre elles avaient déjà présenté des infections vaginales. La plupart des patientes (64,3%) ont indiqué que l'épisode de vaginose bactérienne avait eu un impact négatif modéré à fort sur leur vie sexuelle. Après le traitement par chlorure de déqualinium, 84,8% des patientes ont déclaré être asymptomatiques.

Les patientes ont reçu des instructions pour prévenir les rechutes. La plupart des patientes (83,1%) ont jugé le traitement «satisfaisant» ou «très/extrêmement satisfaisant» en ce qui concerne le soulagement des symptômes, la prévention ou le traitement de l'épisode. ■

> «Le chlorure de déqualinium a un mode d'action différent des antibiotiques, agissant davantage comme un antiseptique sans interférer avec les organites intracellulaires.»

Pour les auteurs, cette étude permet de mieux comprendre la pratique clinique de tous les jours et la place du traitement par chlorure de déqualinium. Au vu des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé sur l'utilisation rationnelle des antibiotiques, Vives et coll. concluent que l'utilisation de chlorure de déqualinium* peut constituer une bonne alternative aux antibiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne.

Dr R. Dehesbaye

** Fluomizin® (chlorure de déqualinium), en boîtes de 6 cprs. vagin., est remboursé à 80%.*

1. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial Vaginosis. Available from https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/bv.htm
2. https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=8001869
3. Bradshaw CS, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. The Journal of Infectious Diseases 2006; 193: 1478-1486.
4. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaška M, Špacek J; Fluomizin Study Group. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol Obstet Invest. 2012;73(1):8-15. doi: 10.1159/000332398. Epub 2011 Dec 24. PMID: 22205034.
5. Vives, Jordi & Cancelo, María & Losada, Miguel & Doménech, Alejandro. (2021). Dequalinium chloride use in adult Spanish women with bacterial vaginosis: an observational study. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 42. 1-11. 10.1080/01443615.2020.1867966.

DÉCEMBRE 2023

Mardi 19 décembre de 17h00 à 18h00
NEUROBORRÉLIOSE (HYBRIDE)

Orateur: Dr Thérèse Staub - Maladies infectieuses, CHL
Lieu: CHL Salle R1A, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

JANVIER 2024

Du samedi 13 janvier au samedi 9 novembre
FORMATION EN SOINS PALLIATIFS ET ACCOMPAGNEMENT DE FIN DE VIE POUR MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Lieu: Haus Omega, 80 Rue de Hamm, L-1713 Luxembourg
Info: www.alformec.lu

Mardi 16 janvier de 19h00 à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES ORTHOLUX

Thème: Reconstruction en urgence des traumatismes de la main
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg 1er étage, 9 rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

Jeudi 25 janvier de 11h00 à 13h30
GERIATRIC ONCOLOGY: MOVING THE NEEDLE TOWARDS AN EVIDENCE-BASED PRECISION APPROACH FOR OLDER ADULTS WITH CANCER (HYBRIDE)

Orateur: Dr Nicolò Battisti, President of the International Society of Geriatric Oncology
Lieu: Salle Marie S. Curie & Salle Louis Pasteur, 1 A-B Rue Thomas Edison, L-1445 Luxembourg
Info: www.lih.lu

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

FÉVRIER 2024

Samedi 3 février
MATINÉE GUIDELINES

Lieu: Cercle Cité, 3 rue Genistre, Luxembourg-ville
Info: www.slcardio.lu

Mardi 20 février de 19h00 à 20h30
SEHNEN UND BANDVERLETZUNGEN DER SCHULTER (D)

Orateur: Dr Yvens Salentiny
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg, 1e étage
Info: www.hopitauxschuman.lu

MARS 2024

Samedi 16 mars de 8h30 à 13h00
ENDOCRINOLOGIE PÉDIATRIQUE

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.alformec.lu

AVRIL 2024

Samedi 27 avril de 8h30 à 17h00
GRAND JOURNÉE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Lieu: Alvisse Parc Hôtel, 120 route d'Echternach, L-1453 Luxembourg
Info: www.alformec.lu

JUIN 2024

Du jeudi 27 juin au vendredi 28 juin
BECOME A BARIATRIC AND METABOLIC SURGEON - LIVE SURGERY CONGRESS

Lieu: CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

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 récidives. 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 humecté 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 récidive 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*** (≥ 1/100, < 1/10) ; ***Peu fréquent*** (≥ 1/1 000, < 1/100) ; ***Fréquence indéterminée*** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Infections et infestations* Fréquent: candidose vaginale; Peu fréquent: vaginite bactérienne, infection fongique de la peau, vulvite, 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 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, humecter 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 œstrogéno-dépendantes, par ex. métastases du cancer du sein, endométriose; Saignement vaginal d'étiologie indéterminée; Thrombophlébite 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'allaitement*[2]
- Bonne alternative aux antibiotiques[3]

* 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 chloride 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.

GEDEON RICHTER
Health is our mission

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

N°163 DÉCEMBRE 2023
Semper LUXEMBOURG
MADE IN LUXEMBOURG

Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

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

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
Dr C. Biéva, Dr A-M. Bilas,
Dr D. Choucroun, Dr R. Dehesbaye, 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

PEFC
PEFC/07-31-246
Certifié PEFC
Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées.
www.pefc.be

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

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

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

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

R.E.: Pharm. E. De Bruyne - M-LU-00000118 - created on 14/10/2022

THE WINDOW TO CHANGE

Murielle Lheureux
Patient Journey Partner

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

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés ; Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. **Jardiance 10 mg comprimés pelliculés** comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). **Jardiance 25 mg comprimés pelliculés** comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES Diabète de type 2** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ; - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique, les événements cardiovasculaires et rénaux, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du produit. **Insuffisance cardiaque** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. **Maladie rénale chronique** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. ***Patients âgés*** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **« Effets indésirables »**). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES Résumé du profil de sécurité Diabète de type 2** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). ***Insuffisance cardiaque*** Les études EMPEROR ont inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite (N = 3 726) ou préservée (N = 5 985) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved combinées était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 11,4 %, placebo : 9,7 %). ***Maladie rénale chronique*** L'étude EMPA-KIDNEY a inclus des patients présentant une maladie rénale chronique (N = 6 609) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ 44 % des patients présentaient un diabète de type 2. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude EMPA-KIDNEY étaient la goutte (empagliflozine : 7,0 %, placebo : 8,0 %) et l'insuffisance rénale aiguë (empagliflozine : 2,8 %, placebo : 3,5 %), qui ont été plus fréquentes chez les patients du groupe placebo. Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. ***Liste des effets indésirables*** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe (en gras) et fréquence absolue (souligné). Les fréquences sont définies de la façon 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) ou très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Liste des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation : **Infections et infestations** Fréquent Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales[a] ; Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis)a Rare Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)* **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)a Fréquent Soif Peu fréquent Acidocétose * **Affections gastro-intestinales** Fréquent Constipation **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent Prurit (généralisé) ; Rash Peu fréquent Urticaire ; Angio-œdème **Affections vasculaires** Très fréquent Hypovolémie[a] **Affections du rein et des voies urinaires** Fréquent Augmentation des mictions[a] Peu fréquent Dysurie Très rare Néphrite tubulo-interstitielle **Investigations** Fréquent Augmentation des lipides sériques[a] Peu fréquent Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire[a] ; Augmentation de l'hématocrite[a]. a Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. * Voir rubrique 4.4 du RCP. **Description de certains effets indésirables** ***Hypoglycémie*** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 6,5 %, placebo : 6,7 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,3 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés à une fréquence similaire chez les patients diabétiques traités par empagliflozine et par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 2,2 %, placebo : 1,9 %). ***Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales*** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 2,3 %, placebo : 0,8 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,7 %, placebo : 0,7 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo. ***Augmentation des mictions*** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,9 %, placebo : 0,5 %). ***Infection des voies urinaires*** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. ***Hypovolémie*** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle [ambulatoire], diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). ***Augmentation de la créatinine sanguine/ baisse du débit de filtration glomérulaire*** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5% ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m2). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. Ce phénomène a également été observé dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque et dans l'étude EMPA-KIDNEY. ***Augmentation des lipides sériques*** Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion étaient respectivement, pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, de 4,9 % et 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol total ; de 3,3 % et 3,6 % contre 0,4 % pour le HDL-cholestérol ; de 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et de 9,2 % et 9,9 % contre 10,5 % pour les triglycérides. ***Augmentation de l'hématocrite*** Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG Outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : ***Belgique*** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou Site internet : www.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 MODE DE DÉLIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés). **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2023 -

Notes:

§ JARDIANCE® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de JARDIANCE®. JARDIANCE® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'ACD. JARDIANCE® doit être utilisé avec prudence chez les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose pendant le traitement par JARDIANCE®. Chez les patients chez qui on soupçonne ou diagnostique une ACD, le traitement par JARDIANCE® doit être interrompu immédiatement. Pour l'utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, voir le RCP.

¶ Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit pour plus de détails sur la posologie. Pour les patients atteints de DT2 : Augmenter à 25 mg une fois par jour chez les patients atteints de DT2 qui tolèrent 10 mg et qui ont besoin d'un contrôle glycémique supplémentaire.

JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance

- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

*Dans l'étude EMPA-KIDNEY® –étude randomisée, à groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 6 609 patients atteints d'IRC –l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n=3 304) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=3 305). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPA-KIDNEY® se composait des décès d'origine CV ou de la progression de la maladie rénale. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 28 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,72 ; IC à 95 % : 0,64-0,82 ; p<0,001).

†Dans l'étude EMPEROR-Reduced® –étude randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée contre placebo, menée chez 3 370 patients atteints d'ICFEr– l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n=1 863) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=1 867). Les sujets étaient des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II, III ou IV) et présentant une fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40 %). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPEROR-Reduced® se composait des décès d'origine CV ou des HIC, analysés sous forme de délai jusqu'au premier événement. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 25 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,75 ; IC à 95 % : 0,65-0,86 ; p<0,001). Dans l'étude EMPEROR-Preserved® –étude randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée contre placebo, menée chez 5 988 patients atteints d'ICFEp–l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n=2 997) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=2 991). Les sujets étaient des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II, III ou IV) et présentant une fraction d'éjection préservée (FEVG > 40 %). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPEROR-Preserved® se composait des décès d'origine CV ou des HIC, analysés sous forme de délai jusqu'au premier événement. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 21 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,79 ; IC à 95 % : 0,69-0,90 ; p<0,001).

‡Le principal critère composite dans l'étude EMPA-REG OUTCOME® était le MACE à 3 points, comprenant les décès d'origine CV, l'IM non fatal ou l'AVC non fatal, qui ont été analysés dans le groupe JARDIANCE® regroupé par rapport au placebo. Les sujets étaient des patients adultes présentant un DT2 insuffisamment contrôlé et une MC, une MAP ou des antécédents d'IM ou d'AVC. La RRR de 14 % dans le MACE à 3 points (HR=0,86 ; IC à 95 % : 0,74-0,99 ; p<0,001 pour la non-infériorité; p = 0,04 pour la supériorité) était attribuable à une réduction du risque de décès d'origine CV (HR=0,62 ; IC à 95 % : 0,49-0,77) ; il n'y avait pas de changement de risque d'IM non fatal HR=0,87 ; IC à 95 % : 0,70-1,09) ou d'AVC non fatal (HR=1,24 ; IC à 95 % : 0,92-1,67).

Abréviations:

CV = cardiovasculaire; DT2 = diabète de type 2 ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IC = insuffisance cardiaque; IC = intervalle de confiance; ICFEp = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée; ICFEr = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite; IM = infarctus du myocarde; IRC = insuffisance rénale chronique ; MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs; MAP = maladie artérielle périphérique; MC = maladie coronarienne; MCV = maladie cardiovasculaire; NYHA = New York Heart Association ; HR = rapport de cotes ; RRR = réduction du risque relatif; ACD = acidocétose diabétique

Références:

1. JARDIANCE® RCP, version actuelle disponible.
2. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127. (EMPA-KIDNEY results and the publication's Supplementary Appendix.)
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. (EMPEROR-Reduced results and the publication's Supplementary Appendix.)
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. (EMPEROR-Preserved results and the publication's Supplementary Appendix.)
5. ZinmanB, WannerC, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N EnglJ Med. 2015;373(22):2117-2128. EMPA-REG OUTCOME® results and the publication's Supplementary Appendix.) -

PC-BE-103821 - 08/2023