

Semper

LUXEMBOURG

CONGRESS

BPCO: un monde trop indifférent

URGENCES

Surdité brusque

FOCUS



Dr Stefan Rauh

ADAURA: «the right drug, in the right patient, at the right time»

FOCUS

Asthme sévère à éosinophiles: étude SHAMAL

Sans oublier l'agenda des réunions au Luxembourg, nos suggestions de sorties et évasion, le cartoon du mois...

Cas clinique

Une gastroscopie presque normale

Ecrans de salle d'attente

Wasabee: une offre de lancement exceptionnelle

RECHERCHE

Environnement résidentiel: un facteur important de santé cardiometabolique

TRIPLIXAM®

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

LE SEUL INHIBITEUR DE PCSK9 AVEC DES DONNÉES DE SÉCURITÉ ET D'EFFICACITÉ À LONG TERME JUSQU'À 8,4 ANS¹

Réduction du LDL-C RAPIDE*, INTENSIVE et CONSISTANTE pour protéger votre patient d'un nouvel accident cardiovasculaire qui pourrait changer sa vie¹⁻⁴



 **Repatha**[®]
(evolocumab)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable (injection) en stylo prérempli (SureClick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **4. INFORMATIONS CLINIQUES :** **4.1 Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozygote : Repatha est indiqué chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats des études relatives aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Avant de débuter le traitement par evolocumab, les causes secondaires d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. **Posologie :** Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) : Adultes et patients pédiatriques (à partir de 10 ans) : La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans : La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse clinique significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphasère peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphasère. Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte : La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. **Populations spéciales :** Patients âgés (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. Patients insuffisants rénaux : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la rubrique 5.2). Patients insuffisants hépatiques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (FHh) ou une hypercholestérolémie familiale homozygote (FHh) ou chez les patients pédiatriques présentant d'autres types d'hyperlipidémie. **Mode d'administration :** Voie sous-cutanée. L'evolocumab doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. L'evolocumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. **Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli :** La dose de 140 mg doit être administrée en utilisant un seul stylo prérempli. La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration d'evolocumab peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. À usage unique exclusivement. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés aux doses recommandées sont une rhinopharyngite (7,4 %), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6 %), des dorsalgies (4,4 %), des arthralgies (3,9 %), la grippe (3,2 %), et des réactions au site d'injection (2,2 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés et via les déclarations spontanées sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). Tableau 1. Effets indésirables : Infections et infestations : Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. Affections du système immunitaire : Fréquent : Hypersensibilité, éruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire. Affection du système nerveux : Fréquent : Céphalée. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Nausées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rare : Œdème de Quincke. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Dorsalgie, arthralgie, myalgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : Réactions au site d'injection¹ ; Peu fréquent : Syndrome de type grippal. ¹ Voir la rubrique Description de certains effets indésirables. Le profil de sécurité était cohérent entre les sujets présentant un taux de LDLc après l'inclusion < 25 mg/dL (0,65 mmol/L) ou < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) par rapport aux sujets présentant un taux de LDLc après l'inclusion plus élevé (≥ 40 mg/dL (1,03 mmol/L)), avec une exposition médiane (Q1, Q3) à Repatha de 84,2 mois (78,1 ; 89,8) chez les sujets ayant continué le traitement par Repatha et de 59,8 mois (52,8 ; 60,3) chez les sujets ayant reçu le placebo puis le traitement par Repatha dans une étude d'extension en ouvert. **Description de certains effets indésirables :** Réactions au site d'injection : Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Repatha ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote. Une étude clinique évaluant les effets de Repatha a été réalisée chez 158 patients pédiatriques âgés de ≥ 10 à < 18 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et les données de sécurité pour cette population pédiatrique ont été cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Vingt-six patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités par Repatha dans les études cliniques réalisées chez les patients âgés de ≥ 10 à < 18 ans. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients pédiatriques et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. **Sujets âgés :** Parmi les 18 546 patients traités par evolocumab au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. **Immunogénicité :** Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose d'evolocumab ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de l'evolocumab. Le développement d'anticorps anti-evolocumab n'a pas été détecté dans les essais cliniques de patients pédiatriques traités par Repatha. **Déclaration des effets indésirables 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 Gallié 5/03 ; 1210 BRUXELLES ; Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; E-mail adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, Telecmaaan 5-7, B-1831 Diegem, tél 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/115/1016/002-005. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. Consultez le détail des prix sur www.e-compendium.be. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** mars 2023.

LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol (Cholestérol à lipoprotéines de basse densité).

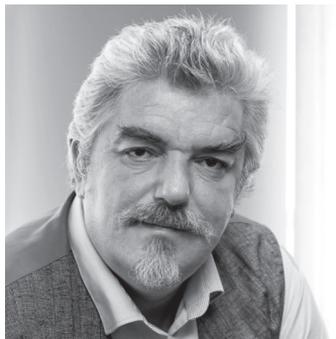
* Réduction de LDL-C de 55–75% dès la première semaine.^{1,5}

1. Repatha[®] RCP, dernière version. 2. Sabatine MS, et al. N Engl J Med. 2017;376:1713-22. 3. O'Donoghue ML, et al. Circulation. 2022;146:1109-19. 4. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311(18):1870-82. E.R. s.a. Amgen Telecmaaan 5-7, 1831 Diegem - LUX-145-1223-80001 (v1.0) - Date de création : 21 Décembre 2023.

AMGEN

Cardiovascular

Edito



De la nécessaire digitalisation de la médecine

En France, un confrère radié de l'Ordre des médecins en 2018 à la suite d'une condamnation pour abus de faiblesse au détriment de patientes d'un EHPAD a exercé illégalement pendant 5 ans dans 16 hôpitaux. Pour ce faire, apprenions-nous fin janvier, il lui a suffi lors de ses embauches de fournir ses diplômes de médecine et, parfois, de trafiquer une ancienne carte ordinaire. Voici une péripétie à long terme - que l'on espère certes exceptionnelle, emblématique de l'étendue des enjeux de la digitalisation des professions de santé.

Dans notre précédente édition, le Dr Goergen appelait de ses vœux les avancées vers un dossier médical informatisé, harmonisé pour tout le pays. C'est une première évidence, et il a été répété à de nombreuses reprises qu'un tel dossier permettrait, bien utilisé, d'éviter la répétition d'examens inutiles, et parfois délétères pour les patients. Il permettrait aussi à chaque praticien d'appréhender le parcours de vie d'un patient nouvellement vu, aux consultations ou en urgence.

Ce développement se poursuit au Luxembourg, fût-ce avec du retard par rapport à certains pays voisins dans certaines de ses dimensions. Si ce délai permet d'apprendre des essais et erreurs des autres systèmes de santé, l'inconvénient peut se muer en avantage. Mais ne nous leurrions pas, si le Luxembourg a l'immense atout de n'avoir qu'une seule caisse de santé, susceptible de centraliser nombre de données, l'intégration des données au niveau transfrontalier est un autre défi de taille qui devrait être pris en compte. Et pose une fois encore le Grand-Duché en situation de laboratoire idéal au sein de la Communauté européenne. Pour commencer, aimerions-nous dire, car, dans un monde de mobilité, l'idéal serait naturellement un dossier médical au moins minimal, structuré à l'identique, et autant que possible disponible universellement.



Edito

⇒ Il sera temps ensuite de penser à une digitalisation exploitable des données relatives aux professionnels de la santé eux-mêmes. Le diplôme, bien sûr, mais aussi la validité des visas et autorisations d'exercice. Et pourquoi pas le parcours de formation continue... mais c'est là un long débat que l'on sait être une épine irritative dans notre pays.

Aujourd'hui, sur le plan technique, l'obstacle principal auquel nous confronte le dossier patient informatisé est l'intégration et l'interopérabilité d'activités différentes au sein d'un même système d'information. Mais le frein le plus puissant est la peur qu'il engendre: revente de données piratées, marchandisation de la santé, etc. Les plus noirs scénarios sont évoqués plus ou moins consciemment, et doivent être anticipés. Car bien évidemment, rassurer le public et les professionnels sur la sécurité des données en ligne n'est pas suffisant, et aucun serveur informatique, qu'il soit physique ou virtuel, n'est inviolable. Il y plus de dix ans, déjà, le prestigieux Massachusetts Institute of Technology attirait d'ailleurs l'attention sur les menaces de la criminalité informatique dans le domaine de la santé.

Mais restons concrets. Si nous commençons déjà par faire en sorte que chaque sortie d'un patient hospitalisé soit accompagnée numériquement d'un rapport médical détaillé sans délai au médecin traitant, si le traitement pharmaceutique de sortie était accessible au pharmacien de ville du patient, et si pour tout patient vu en urgence une fiche médicale minimale, reprenant au moins les principaux antécédents et les traitements en cours, était consultable, nous aurions déjà accompli un pas de géant digne d'Armstrong pour 99% des besoins.

Dr Eric Mertens



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



FOR YOUR PATIENTS' WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- Disease control¹ beyond the dosing period^{1,3}
- Immune system recovery² after dosing period^{1,2}
- Lowest³ monitoring burden of all currently approved high-efficacy DMDs over a 4 year horizon^{3,9}



MAVENCLAD®
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.¹¹



| 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 ¹ 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.^{3,5} Selon les informations accessibles au public au moment de la création - novembre 2020. ⁴ 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. *Multi Scler Relat Disord.* 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. *Multi Scler.* 2018;24(12):1594-1604. 3. MAVENCLAD EU SmPC latest version. 4. Lentrada® EU SmPC, January 2020. 5. Tectidera® EU SmPC, January 2020. 6. Gilenya® EU SmPC, October 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 Hoeilaar BE-MAV-00101 V6.0 - January 2024

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 ci-dessous. Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4. La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée. **Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement** Le nombre de lymphocytes doit être : • normal avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 ; • d'au moins 800 cellules/mm³ avant le second cycle de traitement de l'année 2. Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra pas 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**

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. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère car le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine est considéré comme négligeable (voir rubrique 5.2). En l'absence de données, l'utilisation de la cladribine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6). **Patients âgés**: En cas d'utilisation de la cladribine chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments. **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longtemps que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches 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 ou 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, alopecie. **Description de certains effets indésirables particuliers** **Lymphopénie** : Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2, 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées. **Affections malignes** au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patient-années [0,29 événement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années [0,15 événement pour 100 patient-années]). **Insuffisance hépatique** 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 ictere ont été observés. Le délai d'apparition était variable, le 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 suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet : www.nationaalfmedicijnindesidenevabe.be e-mail : at@atmps.be Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site Internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002 (4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005 (7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés) **REPRESENTANT LOCAL**: Merck nv/s.a., Ildefonse Vandammestraat 5/7B, 1560 Hoeilaar, Belgique **MODE DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** : 11/2023

| Tranche de poids | Dose en mg (nombre de comprimés) par semaine de traitement | |
|------------------|--|-------------------------|
| | Semaine de traitement 1 | Semaine de traitement 2 |
| kg | | |
| 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.

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

DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

La référence contre la douleur et la fièvre

Une gamme complète adaptée à tous

| | | P.P. |
|--|-----|----------------|
| DAFALGAN® FORTE 1g Comprimés effervescents Goût agrume | x40 | 15,58 € |
| DAFALGAN® FORTE 1g Comprimés pelliculés | x50 | 13,71 € |
| DAFALGAN® INSTANT FORTE 1g Granulés en sachets Goût fruits rouges | x10 | 4,12 € |

R Remboursé à 80%

Source: site du CNS

P.P. = Prix public maximum autorisé. Prix valables au 01/11/2023



COMPRIMÉ EFFERVESCENT



20 MIN²

Soulage la douleur 2X plus vite!
Solubilité optimale⁴
Goût agrume



COMPRIMÉ SEC



45 MIN²

Développé pour une prise facile
Comprimé fin et pelliculé



GRANULÉS EN SACHET



30-60 MIN³

Nouveau goût fruits rouges
Prise sans eau
Facile à emporter

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés / DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 1000 mg de paracétamol. Excipients à effet notoire: contiennent 565 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol (E 420), 39 mg d'aspartame et 120 mg de benzoate de sodium (E 211). DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés contient 1000 mg de paracétamol. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets Paracétamol 1000 mg pour un sachet Excipients à effet notoire: un sachet contient 27 mg de benzoate de sodium (E 211) et traces d'alcool benzyle. **FORME PHARMACEUTIQUE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents: comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés: comprimés blancs de forme elliptique gravés DAF 1 g sur une face. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets: Granulés en sachet. Poudre blanche ou presque blanche à jaune pâle. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** DAFALGAN est indiqué chez les patients pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre. DAFALGAN INSTANT est utilisé pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre. **DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets** Ce médicament est INDICUÉ CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS pesant 50 kg ou plus (âgés de plus de 15 ans). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés **Posologie** Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. **Adultes et adolescents à partir de 50 kg:** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients. La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de problèmes de déglutition le comprimé peut être cassé en deux pour faciliter la prise. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. La dose recommandée est de 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. Recommandation posologique: Adultes et adolescents à partir de 50kg: forme pharmaceutique: comprimés pelliculés/comprimés effervescents, dosage: 1g, posologie: 1 comprimé 3 à 4 fois par jour; Forme pharmaceutique: comprimés/comprimés effervescents, Dosage: 500 mg, Posologie: 1 à 2 comprimés 3 à 4 fois par jour. **Insuffisance rénale:** En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle minimum entre deux prises sera modifié: Claiance de la créatinine > 50 ml/min: Intervalle 4 heures; Claiance de la créatinine 10-50 ml/min: Intervalle 6 heures; Claiance de la créatinine < 10 ml/min: Intervalle 8 heures. Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour. **Insuffisance hépatique:** Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose quotidienne ne peut être supérieure à 60 mg/kg/jour (ne pas dépasser 2 g/jour) dans les situations suivantes: Adulte pesant moins de 50 kg; Maladie hépatique chronique ou maladie hépatique active compensée, particulièrement ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée; Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique); Alcoolisme chronique; Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique); Déshydratation. Alcoolisme chronique: Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Ne pas dépasser 2 g de paracétamol par jour. **Population gériatrique:** Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés. **Mode d'administration** Comprimés effervescents: Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. Comprimés: Prendre les comprimés avec un verre d'eau sans les croquer. En cas de problèmes de déglutition les comprimés pelliculés DAFALGAN FORTE 1 g peuvent être cassés en deux pour faciliter la prise. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets **Posologie** La plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. **DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets** Poids (âge approximatif): ≥ 50 kg (> 15 ans), Dose maximale par administration: 1000 mg de Paracétamol (1 sachet), Intervalle d'administration: 4 heures minimum, Dose journalière maximale: 3 sachets (soit 3000 mg de Paracétamol). La posologie usuelle quotidienne est de 3000 mg de paracétamol par jour, soit 3 sachets. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4000 mg par jour, soit 4 sachets par jour. **Attention: Cette présentation contient 1000 mg (1g) de paracétamol par sachet: ne pas prendre 2 sachets à la fois. Prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription.** **Populations spéciales:** La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée sans dépasser les doses maximales recommandées (60 mg/kg/jour, soit 3000 mg/jour) dans les situations suivantes: adultes de moins de 50 kg, malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), déshydratation. **Patients plus âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées. Cependant, il faut tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique est plus fréquente chez les patients de plus de 65 ans. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises comme suit: Claiance de la créatinine ≥ 50 ml/min: Intervalle d'administration 4 heures minimum; Claiance de la créatinine 10-50 ml/min: Intervalle d'administration 6 heures; Claiance de la créatinine < 10 ml/min: Intervalle d'administration 8 heures. La dose maximale journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 3000 mg/jour. **Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique** La dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour dans les situations suivantes: Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée), Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique), Alcoolisme chronique. La consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux doses doit être d'au moins 8 heures. **Mode d'administration** Voie orale uniquement. Les granulés doivent être pris directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau. Ne pas mâcher les granulés. **CONTRE-INDICATIONS** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients; DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare); DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contiennent de l'aspartame (E 951), qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients; Insuffisance hépatocellulaire sévère. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables 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). DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Classes de système d'organe **Affections hématoLOGIQUES et du système LYMPHATIQUE** Très rare: Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose; Fréquence indéterminée: Anémie. **Affections du système IMMUNITAIRE** Rare: Hypersensibilité; Fréquence indéterminée: Choc anaphylactique. **Affections du système NERVEUX** Rare: Mal de tête. **Affections vasculaires** Fréquence indéterminée: Hypotension. **Affections gastro-intestinales** Rare: Douleur abdominale diarrhéique, nausées, vomissements, constipation. **Affections hépatobiliaires** Rare: Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère; Très rare: Hépatotoxicité; Fréquence indéterminée: Hépatite, enzyme hépatique augmentée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare: Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-oedème, urticaire, érythème; Très rare: De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson. **Affections du rein et des voies urinaires** Très rare: Pyurie stérile (urine trouble); Fréquence indéterminée: Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Rare: Étourdissements, malaise. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Rare: Surdosage et intoxication. **Investigations** Fréquence indéterminée: INR augmenté, INR diminué. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachets Classe de système-organe **Affections hématoLOGIQUES et du système LYMPHATIQUE** Très rare: Thrombocytopénie, Leucopénie, Neutropénie. **Affections du système IMMUNITAIRE** Rare: Hypersensibilité; Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique (dont hypertension), Choc anaphylactique, Angioedème (oedème de Quincke). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très rare: Acidose métabolique à trou anionique élevé, lorsque la flucloxaciline est associée au paracétamol. **Affections gastro-intestinales** Rare: Douleur abdominale, Diarrhée. **Affections hépatobiliaires** Fréquence indéterminée: Augmentation des enzymes hépatiques. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare: Rash, Purpura, Urticaire, Erythème; Très rare: Réactions cutanées graves. La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. ³Expérience après commercialisation: généralement en présence de facteurs de risque. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA, 3 rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison, France. Représentant local: UPSA Belgium SA/NV, Boulevard Louis Schmidlaan 87, 1040 Etterbeek, Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents: 2004088358. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés: 2004090031. DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets: 2022030068. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés: 06/2022 DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets: 11/2022 **MODE DE DÉLIVRANCE** Délivrance libre. UPSA

Matériel uniquement destiné aux HCPs.

BE23H163-1025 Déc 2023

1. Qu'un comprimé à avaler de la gamme. 2. Délai moyen de perception de l'effet. 3. Pic plasmatique maximal. ⁴Se référer au RCP du produit concerné.

4. Dossier d'AMM du produit DAFALGAN® FORTE 1g comprimé effervescent.

UPSA votre partenaire de confiance

Sommaire



8

RECHERCHE

Environnement résidentiel: un facteur important de santé cardiométabolique



10

INNOVATION

Wasabee: une offre de lancement exceptionnelle



12

FOCUS

ADAURA: «the right drug, in the right patient, at the right time»

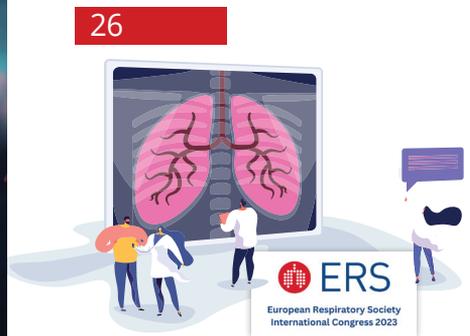


16

CONGRESS

Le patient BPCO, un vécu difficile dans un monde trop indifférent

- Histoire naturelle de la BPCO
- Pré-BPCO/BPCO précoce/BPCO avérée
- BPCO et co-morbidités cardiovasculaires
- Une nouvelle définition des exacerbations
- Les indicateurs de santé dans la BPCO



26

FOCUS

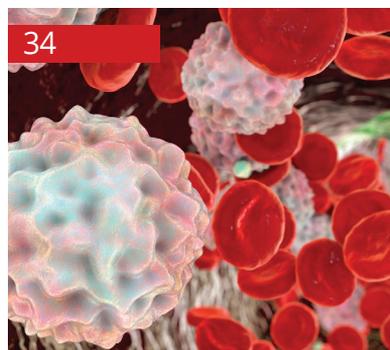
Etude SHAMAL: réduction des corticoïdes inhalés chez les patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles, traités par benralizumab



29

URGENCES

Surdité brusque: une urgence, mais sans grands moyens thérapeutiques



34

CAS CLINIQUE

Une gastroscopie presque normale

32

BOUQUIN

44

ÉVASION

46

SORTIES

49

AGENDA

50

CARTOON

Environnement résidentiel: un facteur important de santé cardiométabolique

Les maladies cardiométaboliques sont la première cause de mortalité au Luxembourg. Le projet MET'HOOD s'attache à comprendre comment l'évolution de nos paysages urbains au cours de ces dernières décennies pourrait avoir contribué à l'augmentation de la prévalence des maladies cardiométaboliques.

Il est aujourd'hui reconnu que l'environnement dans lequel nous vivons peut influencer notre santé, et ce, au-delà des facteurs de risque traditionnels liés à l'individu tels que l'âge, le sexe, les antécédents familiaux ou encore le patrimoine génétique. L'accroissement constant de la population urbaine pousse les villes à se transformer, ce qui engendre à la fois un phénomène de densification urbaine (i.e., augmentation du nombre d'habitants par kilomètre carré), mais aussi d'étalement urbain (i.e., extension des surfaces urbanisées sur des terrains agricoles ou naturels). Le contenu même de nos environnements lui aussi se modifie. Le développement spectaculaire des réseaux de transports motorisés, et l'accroissement du marché de la restauration rapide et des fast-foods, couplés à des modes de vie de

plus en plus sédentaires, constituent un terrain propice aux développements de troubles liés à la santé cardiométabolique. À l'inverse, l'accès à des ressources telles que les espaces verts, des infrastructures de transports favorisant la mobilité active (i.e., marche, vélo) ou encore des magasins alimentaires favorisant la consommation de repas équilibrés pourrait davantage favoriser notre santé.

Cependant, le rôle de l'environnement sur le risque cardiométabolique reste mal compris et relativement peu exploré par les interventions de santé publique et les politiques publiques. Or, pour construire des villes qui promeuvent la santé cardiométabolique de leurs habitants, il est essentiel de repérer les éléments de l'environnement urbain susceptibles d'influencer des comportements plus sains, notamment en termes d'activité physique et d'alimentation. À ce titre, le quartier résidentiel constitue une unité d'analyse privilégiée pour observer la manière dont nos environnements ont évolué au cours du temps, et d'investiguer comment ces changements se traduisent en changements de profils cardiométaboliques.

Par ailleurs, s'il est certain que l'environnement impacte notre santé, il est également évident que les éléments qui

constituent nos paysages urbains, notamment l'accès aux ressources plus saines, ne sont pas distribués de manière homogène dans l'espace, en particulier entre les quartiers résidentiels ou entre populations de différents niveaux sociaux. Ces inégalités d'exposition et d'accès aux ressources urbaines favorisant des profils cardiométaboliques sains sont très souvent liées au niveau socio-économique des quartiers résidentiels, et se traduisent par des inégalités sociales et spatiales de santé cardiométabolique.

Une étude novatrice unique

MET'HOOD est une étude longitudinale qui étudie, pour la population du Luxembourg, les effets des caractéristiques environnementales, socio-économiques, bâties et naturelles des quartiers résidentiels sur les facteurs de risque comportementaux des maladies cardiométaboliques, à savoir l'activité physique et l'alimentation, et le syndrome métabolique. Ce projet a fourni une opportunité sans précédent d'analyser les effets des changements de l'environnement naturel, de la densité urbaine, et du paysage alimentaire sur le syndrome métabolique, et de ses facteurs de risque comportementaux au cours d'une décennie (2008-2018).

Ces résultats remettent donc en question l'idée préétablie selon laquelle toute forme de densification urbaine serait nécessairement bénéfique pour la santé.

Basé sur une approche interdisciplinaire associant les concepts et les méthodes de la géographie de la santé et de l'épidémiologie sociale, et avec le soutien d'acteurs locaux et nationaux, le projet contribue i) à fournir des preuves pertinentes pour l'élaboration de politiques concernant l'influence de caractéristiques environnementales spécifiques sur les facteurs de risque cardiométaboliques, et ii) à mettre en lumière le rôle des interventions dans les quartiers dans la lutte contre les disparités sociales chez les populations plus à risque de développer des maladies cardiométaboliques.

Des quartiers plus verts: un outil de prévention du syndrome métabolique

Dans un premier temps, le projet s'est intéressé au lien entre l'exposition aux espaces verts dans le quartier de résidence et l'évolution du syndrome métabolique sur 10 ans. Afin de mieux quantifier le spectre d'anomalies métaboliques chez les individus, le syndrome métabolique a été calculé comme un score continu tenant compte de 5 facteurs de risque cardiovasculaires: obésité abdominale, taux élevé de glucose sanguin à jeun (prédiabète), taux élevé de triglycérides, faible taux de bon cholestérol (HDL) et forte pression artérielle. Sur les 395 participants inclus dans l'étude, les résultats montrent qu'une augmentation de 10% de la densité de végétation dans les quartiers de résidence sur 10 ans était associée de manière significative à un taux de bon cholestérol plus élevé (+1,42 mg/dL). Il n'y avait pas d'association avec les autres composantes du syndrome métabolique ni avec le score continu du syndrome métabolique. Néanmoins, chez les participants ayant une exposition faible ou modérée aux espaces verts au début de l'étude, une augmentation de 10% de la densité d'espaces verts sur 10 ans était associée à un plus faible score continu du syndrome métabolique. Dans l'ensemble, cette étude vient renforcer les preuves croissantes qui suggèrent que l'accès aux espaces verts dans les quartiers pourrait jouer un rôle clé pour soutenir la santé métabolique des cita-

dins. Les résultats suggèrent également que les bienfaits des espaces verts seraient d'autant plus importants chez les individus avec une faible exposition.

Des quartiers plus denses: un lien avec le syndrome métabolique moins évident

Dans un second temps, les chercheurs du projet MET'HOOD ont étudié le lien entre l'évolution de la densification urbaine sur 10 ans et le développement du syndrome métabolique. En effet, le modèle de la ville compacte concentrant divers services (services médicaux, emplois, écoles, supermarchés, loisirs, etc.) accessibles en moins de 15 minutes de marche et connectés par un réseau de transport public dense serait perçu comme propice à une meilleure santé des habitants. Afin de vérifier cette hypothèse, les chercheurs ont calculé un index de densification urbaine (UDI) tenant compte de 6 variables clés: la densité de la population, la connectivité des rues, la densité des services, la distance de la station de bus la plus proche, la densité des stations de transport public (bus, train et vélo), et la mixité de l'occupation des sols. L'analyse menée sur 510 participants a montré une augmentation de 17% de la densité urbaine (score UDI) sur 10 ans. Cette augmentation était associée à une détérioration du score continu du syndrome métabolique. Les chercheurs ont aussi trouvé que cette augmentation du score UDI était associée à un taux de triglycérides plus élevé (+0,05 mg/dL) et un taux de bons cholestérols (HDL) plus faible (-1,29 mg/dL) uniquement chez les participants vivant dans des zones urbaines denses au début de l'étude (2008). Contrairement à ce qui était attendu, la densification urbaine au Luxembourg semble délétère pour la santé cardiométabolique de la population. Ces résultats remettent donc en question l'idée préétablie selon laquelle toute forme de densification urbaine serait nécessairement bénéfique pour la santé. Néanmoins, les changements de densité urbaine au cours du temps étaient limités et il est probable que des facteurs environnementaux autres que ceux mesurés ici pourraient expliquer ces résultats inattendus.

«Comprendre les dynamiques urbaines et leur lien avec la santé demeure un défi. Des recherches approfondies sur les effets indépendants et combinés des caractéristiques de l'environnement telles que l'aménagement urbain, les espaces verts et le contexte social sur la santé sont nécessaires afin de soutenir une planification urbaine favorable à la santé de toutes et tous» précise Marion Tharrey, postdoctorante au sein du projet MET'HOOD.

Une collaboration unique entre le LIH et LISER

Le projet résulte d'une collaboration unique entre le LISER et le LIH, qui capitalise sur les forces et l'expertise des deux instituts pour explorer de manière multidisciplinaire les relations entre nos environnements résidentiels et la santé cardiométabolique. Une collaboration réussie qui s'appuie également sur l'expertise d'acteurs locaux luxembourgeois en santé et en aménagement du territoire pour guider l'équipe de recherche dans cette entreprise. Cette recherche a été financée par le Fonds National de la Recherche du Luxembourg (FNR) entre octobre 2021 et janvier 2024, référence de la subvention: C20/BM/14787166, acronyme du projet: MET'HOOD (*Time-varying residential neighborhood effects on cardio-metabolic health*). Le projet rassemble les chercheurs suivants:
Dr Camille Perchoux (LISER)
Dr Laurent Malisoux (LIH)
Dr Olivier Klein (LISER)
Dr Torsten Bohn (LIH)
Mme Juliette Van Beek (LISER)
Dr Marion Tharrey (LIH/LISER) ■

Pour en savoir davantage sur les résultats du projet MET'HOOD, y compris les effets de l'accès à différents types d'espaces verts sur l'activité physique, ainsi que sur la manière dont l'accès aux ressources alimentaires (supermarchés, épiceries, marchés ouverts, fast-foods, etc.) façonne les comportements alimentaires au Luxembourg, consultez le lien suivant: <https://liser.elsevierpure.com/en/projects/time-varying-residential-neighborhood-effects-on-cardiometabolic>

Wasabee: une offre de lancement exceptionnelle

DSB Communication, éditeur de Semper Luxembourg, a lancé tout récemment Wasabee, service d'écrans dynamiques pour salles d'attente. L'objectif vise à enrichir l'expérience d'attente des patients en la rendant plus informative, relaxante et engageante. Les contenus sont choisis pour leur éthique et pertinence. Et élaborés avec vous.

Les avantages pour vos patients sont multiples et significatifs, avec des bénéfices démontrés par diverses études, tels que la diminution du stress, l'amélioration de la perception du temps d'attente, ainsi que la valorisation de la qualité des soins prodigués.

Wasabee a déjà reçu un accueil enthousiaste de plusieurs cabinets médicaux.

Pour un abonnement forfaitaire - totalement déductible fiscalement, Wasabee assure la gestion complète, de l'installation à la maintenance, et offre également la possibilité de diffuser des informations spécifiques pour votre salle d'attente.

OFFRE DE LANCEMENT: installation gratuite pour votre salle d'attente

Semper Luxembourg et Letz be healthy s'associent pour offrir l'installation gratuite de l'écran Wasabee dans un nombre limité de cabinets pionniers. Un cadeau d'une valeur de 2500€ par salle d'attente.

Intéressés? Contactez-nous par mail: info@wasabee.lu

Bon à savoir: vous pourriez également être éligible à une offre **intégralement gratuite**, abonnement compris.



dsb.lu/wasabee



Le contenu évolue régulièrement en fonction de vos suggestions et besoins, tout en insistant sur le rôle de conseil des professionnels de la santé.

Combien cela coûte-t-il?

L'abonnement de base à *Wasabee* est de 79€ par mois, comprenant l'écran, la maintenance et la personnalisation pour votre cabinet. Ce montant est évidemment totalement déductible de vos charges professionnelles.

Note: vous pourriez être éligible à une offre intégralement gratuite. Prenez contact avec nous pour en savoir davantage.

Y a-t-il des coûts supplémentaires?

Il n'y a pas de frais à prévoir ou de coûts cachés dans la proposition de base. L'offre comprend l'écran adapté à la taille de votre salle d'attente, son installation professionnelle (murale ou sur pied) selon les dispositions de votre cabinet, et la maintenance technique et logicielle.

• **Gestion du contenu simplifiée:** la mise à jour ou l'ajout de contenu spécifique à votre cabinet est aisé. Il vous suffit de contacter votre interlocuteur dédié par mail, et nous nous chargeons du reste. Cette flexibilité vous permet de personnaliser l'expérience d'attente de vos patients sans effort supplémentaire de votre part.

L'écran diffusera-t-il du contenu publicitaire?

Le contenu diffusé par *Wasabee* est élaboré en synergie avec nos partenaires.

Ces partenaires peuvent être les acteurs de la santé au Luxembourg (ministères et autres acteurs institutionnels, organisations professionnelles, mutuelle...), ainsi que des sociétés savantes, dans le respect le plus strict de la réglementation.

Toute publicité pour des médicaments ou des compléments alimentaires est évidemment exclue pour des raisons déontologiques. ■

QUESTIONS FRÉQUENTES

Quel est le contenu diffusé par les écrans *Wasabee*?

Le contenu diffusé est mixte, visant à informer les patients tout en rendant leur attente plus agréable.

Quelques exemples:

- conseils de prévention et d'hygiène de vie,
- recettes «santé» en collaboration avec *Letz be healthy*,
- conseils pour voyageurs,
- anecdotes historiques de la médecine au Luxembourg, en synergie avec la rubrique histoire de la médecine de *Semper Luxembourg*,
- météo et autres informations locales,
- etc.

La gestion de l'écran est-elle compliquée?

Pas du tout, les écrans sont conçus pour être autonomes. Le modèle de *Wasabee* vous libère de tout souci technique:

- **Autonomie des écrans:** nos écrans sont dotés d'une technologie avancée qui leur permet de fonctionner de manière entièrement automatique. Vous n'avez pas à vous préoccuper de l'allumage ou de l'extinction quotidienne des écrans; ils sont programmés pour s'adapter aux horaires de votre cabinet ou centre médical.
- **Intervention/maintenance:** nous nous occupons de tout en cas de défaillance technique, jusqu'au remplacement de l'écran. Vous n'avez besoin de rien faire.

Wasabee
Health Solution

Wasabee est un service novateur destiné aux professionnels de la santé, réalisé en synergie avec
Semper Luxembourg
et Letz be healthy.

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper
LUXEMBOURG

Letz be
healthy

MADE IN LUXEMBOURG

ADAURA:

«the right drug, in the right patient, at the right time»*



Après 5 années de suivi, l'analyse finale de l'étude ADAURA, présentée lors de la réunion annuelle de l'ASCO en 2023 a montré une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) traités par osimertinib (Tagrisso®, laboratoires AstraZeneca). Nous faisons le point avec le Dr Stefan RAUH sur l'impact de ces données en pratique clinique.



Semper Luxembourg: Quel est le protocole de l'étude ADAURA?

Dr Stefan Rauh: L'étude ADAURA a porté sur 682 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) complètement réséqué, avec mutation EGFR, au stade IB, II ou IIIA de la maladie**, avec ou sans chimiothérapie adjuvante. Ces patients ont reçu soit un placebo, soit un traitement adjuvant par osimertinib - inhibiteur de la tyrosine-kinase de troisième génération.

L'étude de phase III ADAURA avait déjà montré que le traitement adjuvant par osimertinib améliorait fortement la survie sans progression de la maladie, ce qui a justifié son approbation par la FDA et

l'EMA, et le traitement par osimertinib dans cette indication a été intégré dans la pratique clinique. On attendait impatientement le *hard endpoint* que constitue l'impact du traitement sur la survie globale, mais on ne s'attendait pas à l'ampleur du bénéfice de survie globale qui a été montré à l'ASCO 2023.

A l'analyse finale, le bénéfice en termes de survie sans progression de la maladie a été confirmé, mais on observe en outre dans tous les groupes de patients un bénéfice en termes de survie globale:

- chez les patients atteints d'un CBNPC de stade IB à IIIA ayant reçu un traitement adjuvant par osimertinib, le risque de décès inférieur de 51% à celui des patients traités par placebo ($p < 0,0001$);
- chez les patients atteints d'une maladie de stade II à IIIA traités par osimertinib, le risque de décès était réduit de 51% par rapport au placebo ($p = 0,0004$).

Existe-t-il un bénéfice à proposer le traitement adjuvant par osimertinib aux patients à un stade précoce tel que le stade IB?

Dr Stefan Rauh: Ce bénéfice est effectivement présent, même s'il est moins significatif à ce stade, et on pourrait donc débattre de cette indication. A titre personnel, le résultat me paraît

L'osimertinib est un traitement très bien toléré, virtuellement dénué d'effets secondaires très contraignants ou sévères

suffisant, car il existe toujours un taux de rechute important. De plus, lorsque l'on examine toutes les courbes, on voit que l'on n'est pas arrivé au terme du gain de survie. On peut donc s'interroger sur l'influence de l'échantillonnage sur les indices de significativité, et je suis convaincu qu'une nouvelle mise à jour des données renforcera l'ampleur du bénéfice du traitement par osimertinib.

C'est pourquoi, lorsque les conditions d'accès le permettent, je pense qu'il faut

proposer aux patients le traitement par osimertinib.

Notons par ailleurs que la prévalence du CPNPC aux stades IB-IIA n'est pas aussi faible qu'on le pense parfois. Ainsi, selon notamment une publication du JAMA Oncology sur des données américaines, le stade I représenterait 15 à 20% des cancers répertoriés.

Enfin, il faut aussi mentionner que dans l'étude ADAURA, on pouvait utiliser l'osimertinib chez les patients jugés inaptes à la chimiothérapie, ce qui re-

présente un certain nombre de patients. Et si l'on compare les patients recevant une chimiothérapie et ceux jugés inaptes, on ne voit pas vraiment de différence en termes de survie.

Cette donnée est importante, car elle plaide en faveur d'une possibilité d'éviter la chimiothérapie (et la toxicité associée) chez les patients inéligibles à la chimiothérapie ou qui refusent cette dernière.

Doit-on craindre que le fait d'utiliser l'osimertinib en phase adjuvante puisse limiter les éventuelles options thérapeutiques ultérieures?

Dr Stefan Rauh: La tentation existe en effet parfois, en oncologie, de tenter de se préserver un traitement «au cas où». Mais ici, la première chose à prendre en considération est la perspective d'une survie prolongée, objectivée par cette étude, avec des chances raisonnables de guérison.

Épargner un traitement potentiel pour une récurrence ultérieure hypothétique, au prix d'une perte de chance pour le patient, n'est donc pas une option. Par

Un effet inédit sur la survie globale

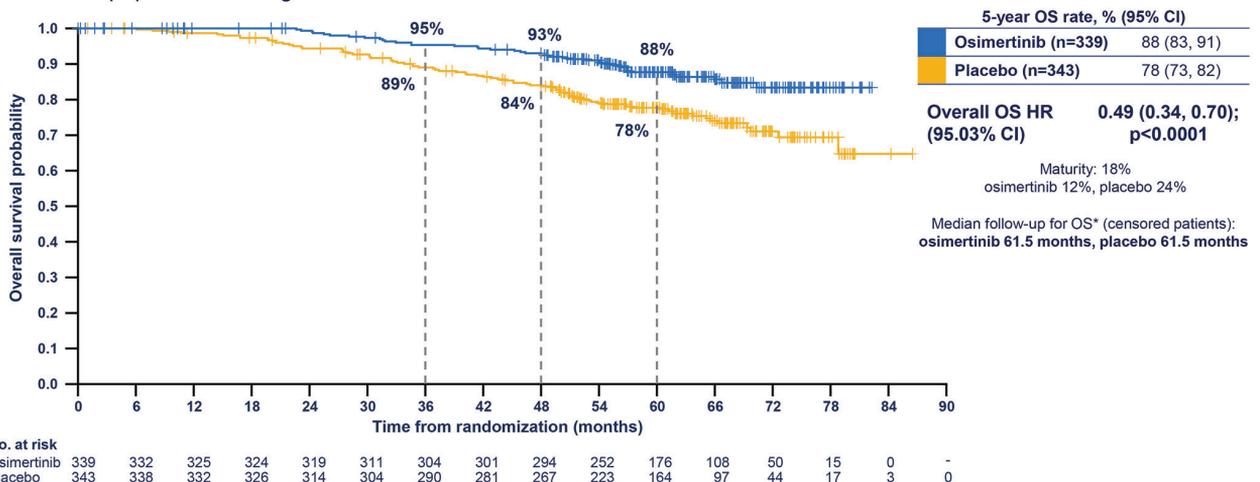
Les précédentes études de phase III n'ont pas montré de bénéfice de survie globale versus placebo ou chimiothérapie adjuvante chez des patients avec un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécables, avec mutation EGFR.

Ceci pourrait s'expliquer par les raisons suivantes:

- 1) L'osimertinib a amélioré l'engagement de la cible pour les mutations EGFR sensibilisantes, ce qui entraîne une réduction accrue des tumeurs par rapport aux EGFR-TKI de 1^e et 2^e génération
- 2) L'osimertinib a permis de réduire les récurrences au niveau du SNC par rapport aux EGFR-TKI de 1^e/2^e génération. Ceci est important étant donné que les profils de récurrence locale par rapport à la récurrence à distance peuvent avoir un impact sur la survie après l'intervention chirurgicale: les métastases au niveau du SNC sont un facteur de mauvais pronostic, et les patients atteints d'un CPNPC EGFRm présentent un risque plus élevé de récurrence au niveau du SNC.

Overall survival: patients with stage IB / II / IIIA disease

- Adjuvant osimertinib demonstrated a statistically and clinically significant improvement in OS vs placebo in the overall population of stage IB–IIIA disease



ailleurs, même en cas de récurrence ultérieure, rien ne nous permet de croire que le patient ne pourrait pas toujours être sensible à un nouveau traitement par osimertinib.

Que signifient les immunothérapies (néo-)adjuvantes émergentes pour les patients atteints d'un CPNPC opérable ? En quoi diffèrent-elles de l'osimertinib ?

Dr Stefan Rauh: On a pu observer des avancées importantes en matière d'immunothérapie périopératoire dans le traitement des CPNPC, mais ceci ne portait pas sur les mutations EGFR. Sinon, il n'existe pas à ma connaissance d'étude comparative montrant le bénéfice de l'immunothérapie en traitement adjuvant par rapport aux inhibiteurs de la tyrosine-kinase, sauf peut-être ce n'est dans le métastatique, ce qui est un contexte différent, n'incluant pas les patients avec mutations EGFR. Il faut donc clairement faire la différence entre les patients avec ou sans mutation EGFR.

Ceci nous amène aussi aux séquençages géniques de nouvelle génération (tests NGS). Ces derniers se font au Luxembourg actuellement au tout début du traitement. De sorte que, *a priori*, sauf dans les rares cas où une biopsie n'est pas obtenue autrement que par la chirurgie, le type de cancer (de mutation) est connu avant la prise de la décision thérapeutique.

Les résultats de survie globale d'ADAURA auraient-ils été différents si un plus grand nombre de patients du groupe témoin avaient reçu l'osimertinib après récurrence ?

C'est une bonne question. En effet, un cross-over n'était pas prévu: l'osimertinib n'avait pas encore l'indication au moment de l'étude, de sorte que des patients ont reçu d'autres inhibiteurs de la tyrosine-kinase au début. Certains patients avaient uniquement une récurrence loco-régionale, pour laquelle l'osimerti-

nib n'avait alors pas l'indication, et les patients qui présentaient une progression de la maladie sortaient de l'étude. Une grande partie des patients du groupe placebo qui ont présenté une récurrence ont donc eu accès à d'autres inhibiteurs de la tyrosine-kinase.

Ce qui est clair, c'est qu'on dispose aujourd'hui des courbes de Kaplan-Meier à cinq ans et plus, qui témoignent du maintien de l'efficacité du traitement par osimertinib. C'est pourquoi, faute d'autre donnée basée sur des preuves, je ne pense pas que la possibilité de cross-over aurait pu modifier significativement les conclusions de l'étude, qui positionnent aujourd'hui clairement l'osimertinib comme *gold-standard* dans les cancers avec mutation EGFR opérés.

Au vu de données aussi objectives, aucun élément hypothétique ne peut nous autoriser à refuser au patient un traitement qui a fait ses preuves.

Pourquoi est-il important que les patients ne mettent pas fin prématurément au traitement et quelles stratégies utiliser pour motiver les patients à poursuivre le traitement adjuvant par osimertinib aussi longtemps que possible ?

Dr Stefan Rauh: C'est en effet un point essentiel, valable pour la majeure partie des traitements par inhibiteurs de la tyrosine-kinase. En effet, nous savons grâce à notre expérience dans d'autres cancers où un traitement ciblé est instauré, que la réponse peut être spectaculaire, mais aussi qu'un arrêt peut entraîner une reprogression brutale de la maladie. C'est pourquoi il est fondamental que le patient connaisse l'enjeu de son traitement et prenne conscience du fait que même quelques jours d'arrêt du traitement l'exposent à un risque de récurrence.

Mais nous avons deux bonnes nouvelles pour le patient. La première est le fait que son traitement ne doit pas être pris au-delà de 3 ans, ce qui constitue une

perspective positive pour le patient. La seconde est le fait que nous savons, de par notre expérience déjà très grande dans les autres indications de la molécule, que l'osimertinib est un traitement très bien toléré, virtuellement dénué d'effets secondaires très contraignants ou sévères. ■

Message à retenir

Au vu des données de survie sans progression de la maladie et du bénéfice global de survie démontré par l'étude ADAURA, on peut aujourd'hui considérer l'osimertinib comme le traitement de référence pour les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) complètement réséqué, avec mutation EGFR. Ces résultats soulignent l'importance d'offrir aux patients le meilleur traitement, précocement dans le décours de leur maladie.

*Dr Eric MERTENS
d'après un entretien
avec le Dr Stefan RAUH*

Article publié en collaboration avec les laboratoires AstraZeneca

* Dixit Roy S. HERBST (Deputy Director du Yale Cancer Center)

** Stadification selon 7^e édition, avec impact mineur de la stadification suivant la 8^e édition.

Références:

1. <https://ascopost.com/issues/july-10-2023/adaura-trial-adjuvant-osimertinib-improves-overall-survival-in-resectable-egfr-mutated-nscl/>
2. Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al: Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small cell lung cancer. 2023 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA3. Presented June 4, 2023
3. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
4. H Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med* 389(2):137-147, 2023.

INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés. TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** TAGRISSO 40 mg comprimé. Chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRISSO 80 mg comprimé. Chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). Excipient à effet notoire : TAGRISSO 40 mg comprimé. Chaque comprimé contient 0,3 mg de sodium. TAGRISSO 80 mg comprimé. Chaque comprimé contient 0,6 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimé pelliculé (comprimé). TAGRISSO 40 mg comprimé. Comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre. TAGRISSO 80 mg comprimé. Comprimé beige, de 7,25 x 14,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 80 » sur une face et lisse sur l'autre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans : • le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) – (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). • le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices EGFR. • le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M.

4.2 Posologie et mode d'administration. Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutational EGFR doit être déterminé (dans des échantillons tumoraux pour le traitement adjuvant et des échantillons tumoraux ou plasmatiques en situation localement avancée ou métastatique) en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Posologie.** La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour. Les patients en situation adjuvante doivent être traités jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée. Les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. **Adaptations posologiques.** Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1. **Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO. [Organe cible : Effet indésirable : Modification de la dose] : Pouxons :** Effet indésirable^a : Pneumopathie interstitielle diffuse^a/pneumopathie inflammatoire. Modification de la dose : Arrêt du traitement par TAGRISSO (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Cœur :** Effet indésirable^b : Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts. Modification de la dose : Interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg) ; Effet indésirable^b : Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. **Peau :** Effet indésirable^c : Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. **Système sanguin et lymphatique^d :** Effet indésirable^e : Anémie aplasique. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. **Autres :** Effet indésirable^f : Effet indésirable de grade 3 ou plus. Modification de la dose : Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines ; Effet indésirable^g : Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines. Modification de la dose : Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg) ; Effet indésirable^h : Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. ^a Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0. ^b Se référer à la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP pour plus de détails. ECG : Electrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque.

Populations particulières. Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Insuffisance hépatique.** En se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale < limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT). La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Insuffisance rénale.** D'après des études cliniques et une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (Clcr) inférieure à 15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché. Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut être dispersé dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bu. Un demi-verre d'eau additionné doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté. Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). **4.4 Effets indésirables. Résumé du profil de tolérance.** **Études chez les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR.** Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1479 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans trois études randomisées de Phase 3 (ADAURA, adjuvant ; FLAURA, première ligne et AURA3, deuxième ligne uniquement), deux études mono-bras (AURAex et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (47 %), les rash (45 %) les péroniys (33 %), les sécheresses cutanées (32 %) et les stomatites (24 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les études était respectivement de 10 % et 0,1 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 3,4 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,8 % des patients. Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radique ayant requis un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. l'intervalle QTc supérieur à 470 msec) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines. **Liste tabulée des effets indésirables.** Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 2 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1479 patients atteints d'un CBNPC et positifs à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1. Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, <1/100) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, <1/100) ; rare ($\geq 1/10000$, <1/10000) ; très rare (<1/10000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études ADAURA, FLAURA et AURA (SOC MedDRA : Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b :**

Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Terme MedDRA : Anémie aplasique ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Rare (0,07 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,07 %. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Terme MedDRA : Diminution de l'appétit ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (19 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 1,1 %. **Affections oculaires :** Terme MedDRA : Kératite^c ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,1 %. **Affections cardiaques :** Terme MedDRA : Insuffisance cardiaque ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,3 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,1 %. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Terme MedDRA : Epistaxis ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (5 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0 %. Terme MedDRA : Pneumopathie interstitielle diffuse^a ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (3,8 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 1,1 %. **Affections gastro-intestinales :** Terme MedDRA : Diarrhée^d ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (47 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 1,4 %. Terme MedDRA : Stomatite^e ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (24 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,5 %. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Terme MedDRA : Rash^f ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (45 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,7 %. Terme MedDRA : Péroniys^g ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,4 %. Terme MedDRA : Sécheresse de la peau ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (32 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,1 %. Terme MedDRA : Prurit^h ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (17 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,1 %. Terme MedDRA : Alopecie ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (4,6 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0 %. Terme MedDRA : Urticaire ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (1,9 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,1 %. Terme MedDRA : Syndrome d'érythrocytose palma-plantaire ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (1,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0 %. Terme MedDRA : Erythème polymorpheⁱ ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,3 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0 %. Terme MedDRA : Vasculite cutanée^j ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,3 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0 %. Terme MedDRA : Nécrolyse épidermique toxique^k ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Inconnue. Terme MedDRA : Syndrome de Stevens-Johnson^l ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Rare (0,02 %) **Investigations :** Terme MedDRA : Allongement de l'intervalle QTc^m ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,8 %) ; Terme MedDRA : Créatine phosphokinase sanguine augmentéeⁿ ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (1,6 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0,3 %. Terme MedDRA : Fraction d'opacification du ventricule gauche diminuée^o ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (3,2 %). **Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE :** Terme MedDRA : Diminution du nombre de leucocytes^p ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (65 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 1,2 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de lymphocytes^q ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (62 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 6 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de plaquettes^r ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (53 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 1,2 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de neutrophiles^s ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 3,2 %. Terme MedDRA : Augmentation de la créatinémie^t ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (9 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE^b : 0 %. **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Terme MedDRA : Myosite ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Rare (0,07 %). ^u Il s'agit de données groupées des études ADAURA, FLAURA et AURA (AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1) ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribué sont résumés. ^v Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE/CTC), version 4.0. ^w Inclut : anomalie de l'épithélium cornéon, érosion de la cornée, kératite, kératite ponctuée. ^x Inclut : pneumopathie interstitielle diffuse (1,8 %), pneumopathie inflammatoire (1,9 %), pneumopathie organisée (0,07 %), ^y 5 événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés. ^z Inclut : ulcération buccale, stomatite. ^{aa} Inclut : acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption médicamenteuse, érythème, folliculite, pustule, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, érosion cutanée. ^{ab} Inclut : anomalies du lit unguéal, infection du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, coloration anormale des ongles, anomalies au niveau des ongles, dystrophie unguéale, infection unguéale, pigmentation des ongles, striures unguéales, toxicité unguéale, onychialgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, péroniys. ^{ac} Inclut : sécheresse cutanée, eczéma, fissures cutanées, xérodermie, xérose. ^{ad} Inclut : prurit des paupières, prurit, prurit généralisé. ^{ae} Cinq des 1479 patients inclus dans les études ADAURA, FLAURA et AURA ont présenté un érythème polymorphe. Des cas d'érythème polymorphe ont également été rapportés après commercialisation, incluant 7 signalements provenant d'une étude de surveillance post-commercialisation (n = 3578). ^{af} Fréquence estimée. La limite supérieure de l'IC 95 % pour l'estimation ponctuelle est 3/1142 (0,3%). ^{ag} Rapportée lors de l'utilisation post-commercialisation. ^{ah} Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études ADAURA, FLAURA, AURA et de l'étude post-commercialisation (N=5057). ^{ai} Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcf > 500 msec. ^{aj} Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés. ^{ak} Représente des diminutions supérieures ou égales à 10 points de pourcentage et une diminution à moins de 50 %. **Description d'effets indésirables sélectionnés. Pneumopathie interstitielle diffuse (PID).** Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 11 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,6 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,5 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse et des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 84 jours (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Allongement de l'intervalle QTc.** Sur les 1479 patients des études ADAURA, FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,8 % des patients (n = 12) ont présenté un QTc supérieur à 500 msec, et 3,1 % des patients (n = 46) ont présenté une augmentation de plus de 60 msec par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études ADAURA, FLAURA et AURA (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Effets gastro-intestinaux.** Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 47 % des patients parmi lesquels 38 % étaient des événements de grade 1, 7,9 % de grade 2 et 1,4 % de grade 3 ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,3 % des patients et une interruption du traitement chez 2 %. Quatre événements (0,3 %) ont conduit à un arrêt. Dans ADAURA, FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 22 jours, 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 11 jours, 19 jours et 6 jours, respectivement. **Événements hématologiques.** Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement, ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement. De rares cas d'anémie aplasique, y compris des cas mortels, ont été rapportés en association avec le traitement par osimertinib. L'osimertinib doit être arrêté chez les patients présentant une anémie aplasique confirmée (voir rubriques "Posologie et mode d'administration" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Personnes âgées.** Dans ADAURA, FLAURA et AURA3 (N = 1479), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 12 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de ≥ 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (16 % versus 9 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13 % versus 8 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. **Poids faible.** Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (46 % versus 31 %) et d'allongement du QTc (12 % versus 5 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg). **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet : www.nofitruerneffetindesirable.be, e-mail : adr@atmps.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, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/16/1086/001 40 mg 30 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/002 80 mg 30 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/003 40 mg 28 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/004 80 mg 28 comprimés pelliculés. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 07/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Liste positive du CNS-LU.



| | |
|---|----|
| Histoire naturelle de la BPCO | 17 |
| Pré-BPCO/BPCO précoce/BPCO avérée | 18 |
| BPCO et co-morbidités cardiovasculaires | 22 |
| Une nouvelle définition des exacerbations | 23 |
| BPCO et biothérapies | 24 |
| Les indicateurs de santé dans la BPCO | 25 |



Le patient BPCO

Un vécu difficile dans un monde trop indifférent

La bronchopneumopathie chronique obstructive n'est pas une maladie simple. Tout commence à l'annonce du diagnostic et se poursuit au fil des consultations, des vaccinations, des exacerbations, des hospitalisations, d'une infection, de la bataille avec l'inhalateur qui gagne souvent, sans compter le regard des autres face à une toux persistante ou une bonbonne d'oxygène sur l'épaule. La qualité de vie est en berne, les collègues craignent la contagion et le mental ne suit plus. Comme si cela ne suffisait pas, la prise en charge n'est pas optimale: seulement 50% des patients seraient diagnostiqués dont 50% seraient traités et 50% seraient correctement traités.

Face à tout cela, les initiatives se multiplient avec un «*World COPD Day*» pour sensibiliser patients et médecins au fardeau de la BPCO, les efforts des associations de patients, les innovations des laboratoires pharmaceutiques pour rendre les traitements plus simples et les nombreux événe-

ments, conférences, e-learning et vidéos organisés par la communauté médicale.

Un résumé de la 2^e biennale BPCO organisée le 15 décembre 2023 à l'hôpital Cochin (Paris) pour replacer le patient au cœur du parcours de soins.

Histoire naturelle de la BPCO

Des concepts historiques à la notion de GET-omics

L'histoire naturelle de la BPCO a toujours été rythmée par l'évolution du VEMS au cours de la vie adulte, avec un déclin plus ou moins prononcé selon le statut tabagique du patient. Aujourd'hui, nous réalisons que la maladie doit être comprise comme la résultante d'interactions complexes, cumulatives et dynamiques entre un individu et son environnement qui commencent à la naissance pour se terminer à la vieillesse.

C'est ainsi qu'est né le concept de GET-omics permettant d'évaluer ces interactions entre les gènes (G) et l'environnement (E) en intégrant des informations recueillies à partir de -omics de bases (génomique, épigénomique, protéomique) et de -omics cliniques (phénomique, radiomique, etc.) en intégrant la dimension temporelle (T). Sur cette base a été développé un modèle de prédiction individualisé de la trajectoire de la fonction pulmonaire et du risque de limitation du débit d'air dans la population générale. La cohorte Framingham Offspring (> 50.000 patients avec un suivi de 35 ans) a montré que notre fonction respiratoire évolue avec l'âge avec un maximum vers l'âge de 35 ans suivi d'un déclin progressif à raison de 22 mL/an. Ce déclin est plus important dans les phases précoces avec -40 mL/an en GOLD 1, -47 à -79 mL/an en

GOLD 2, -56 à -59 mL/an en GOLD 3 et -35 mL/an en GOLD 4, ce qui renforce l'idée qu'il faut prendre en charge précocement les patients BPCO. Par ailleurs, nous savons aussi que les événements lors de la naissance et de l'enfance jouent un rôle dans l'évolution de la fonction respiratoire. Le tabagisme maternel, l'usage d'antibiotiques pendant la grossesse, le petit poids de naissance, la naissance par césarienne, les infections respiratoires à répétition dans l'enfance et l'asthme sont des facteurs associés à une fonction respiratoire altérée à la naissance.

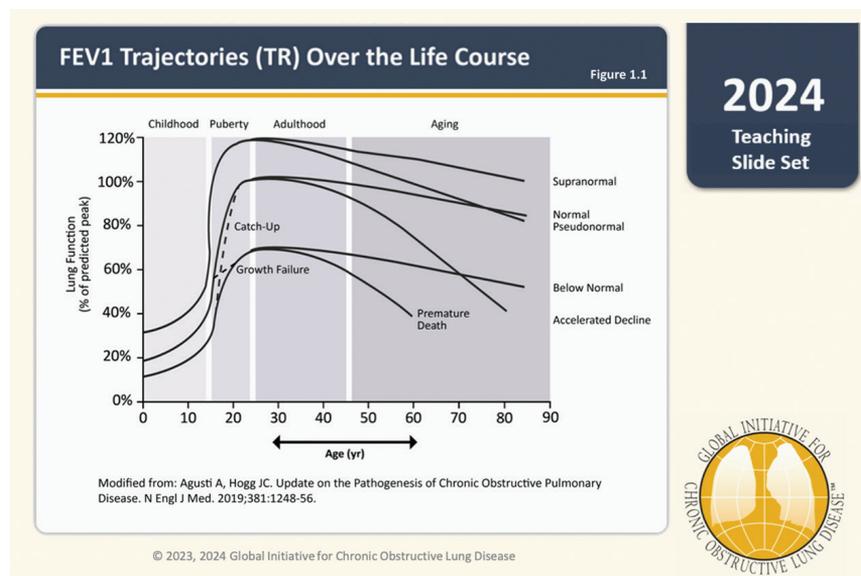
Le VEMS et son déclin définissent la trajectoire

Sur base de cohortes longitudinales incluant des milliers de sujets, différentes trajectoires ont été identifiées.

La cohorte¹ TLHS (*Tasmanian Longitudinal Health Study*) a décrit 6 trajectoires d'évolution de la fonction respiratoire entre 7 et 53 ans dont 3 correspondent à 75% des BPCO. Deux d'entre elles sont particulièrement associées au développement d'une BPCO: une fonction respiratoire altérée dès la naissance qui reste plus basse que la moyenne (OR = 9,5, $p < 0,001$) et une fonction altérée dès la naissance avec en plus un déclin «accélééré» (OR = 35, $p < 0,001$). Plusieurs études ont montré que les patients avec un VEMS < 80% de la valeur théorique avant 40 ans, développaient une BPCO dans 26% des cas (versus 7% pour un VEMS de base $\geq 80\%$ de la théorique, $p < 0,001$). Parmi eux, la moitié avaient un déclin accéléré du VEMS (53 ± 21 mL/an) alors que l'autre moitié avait un VEMS faible au début de l'âge adulte et un déclin moyen (27 ± 18 mL/an) ($p < 0,001$), malgré une exposition similaire au tabac.

Le tabac n'est pas seul en cause

Le tabagisme est le principal facteur de risque cité, mais il en existe beaucoup d'autres comme la pollution domestique, la pollution environnementale, l'exposition professionnelle à des polluants, un asthme non contrôlé, un niveau socio-économique bas. Ces facteurs sont présents dans des proportions variables selon les pays. Leur prise en compte est primordiale sachant que la prévalence de la BPCO chez les non-fumeurs varie de 4 à 16% en fonction des cohortes alors que 20 à 51% des patients BPCO n'ont jamais fumé. À noter que ces



patients non-fumeurs présentent généralement moins d'expectorations, moins de dyspnées, une obstruction et un emphysème moins sévères. Ils ont en revanche une atteinte plus fréquente des voies aériennes distales.

Les co-morbidités modifient l'histoire naturelle de la BPCO

La BPCO est la 3^e cause de mortalité dans le monde. L'allure de la trajectoire et la vitesse de déclin du VEMS conditionnent la mortalité au même titre que les co-morbidités au nombre desquelles on retrouve l'ensemble des pathologies cardiovasculaires, le cancer du poumon,

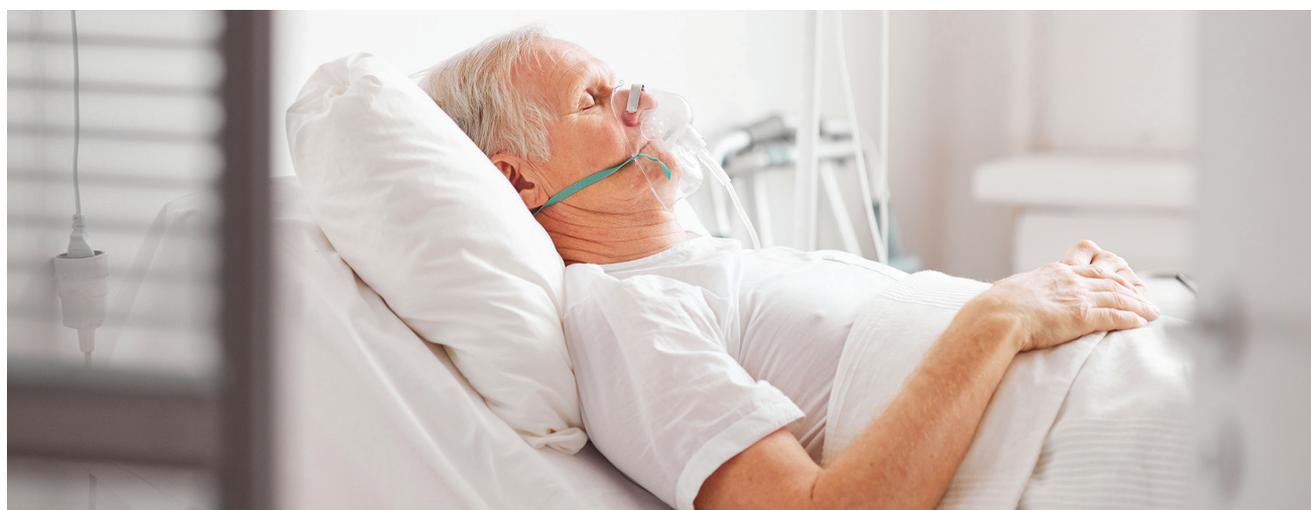
le diabète, le syndrome métabolique, la dysfonction musculaire périphérique, la dépression, l'anxiété, l'ostéoporose et l'anémie.

Ces co-morbidités sont un nouvel enjeu médical et thérapeutique dans la BPCO. Elles constituent un élément incontournable par leur fréquence élevée et leur impact considérable sur la qualité de vie et le pronostic vital des patients. Dans une série composée de 162 patients BPCO, des facteurs de co-morbidités sont présents chez 50% des patients. Les manifestations extrarespiratoires sont un diabète (33%), une insuffisance cardiaque (14%), une hypertension arté-

rielle (26%), un cancer bronchique (9%), une dénutrition (46%), une anémie (8%) et un reflux gastro-œsophagien (7%). Chez les patients avec des co-morbidités, le nombre d'exacerbations est en moyenne de 4,7/an et le nombre d'hospitalisation de 5,5/an. Le taux de mortalité est de 32%. Les co-morbidités modifient l'histoire naturelle de la maladie et aggravent le pronostic des malades. ■

Référence:

1. Bui DS, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med.* 2018 Jul;6(7):535-544. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30100-0. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29.628.376.



Pré-BPCO/BPCO précoce/BPCO avérée Est-ce un continuum ?

La réalité de terrain montre que certains patients ont les signes d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sans obstruction bronchique. Cet épisode peut être considéré comme prédictif de la survenue d'une vraie BPCO et justifier des mesures préventives. Mais est-ce vraiment un continuum ?

La BPCO est fréquemment diagnostiquée au-delà de la soixantaine lorsque les symptômes sont univoques. Mais de toute évidence, il existe des signes avant-coureurs rassemblés sous le vocable de pré-BPCO. Selon GOLD 2023, pour parler de pré-BPCO, il faut

des symptômes respiratoires chroniques et/ou des anomalies pulmonaires structurelles et/ou des anomalies physiologiques sans trouble ventilatoire obstructif (TVO). Tous les patients n'évolueront pas vers une BPCO selon GOLD, mais le risque existe. La préva-

lence de la pré-BPCO varie selon les cohortes et les populations étudiées avec 5,8% dans la population totale et 7,2% chez les sujets fumeurs dans la *Copenhagen City Heart Study* à 14,5% dans la cohorte ARIC et 46% dans la cohorte CARDIA.

SEUL* ZOVIRAX DUO

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

FORMULE 2-EN-1 UNIQUE

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

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

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



DENOMINATION DU MEDICAMENT Zovirax Duo 50 mg/g et 10 mg/g crème **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 gramme de crème contient 50 mg d'aciclovir et 10 mg d'hydrocortisone. Excipients à effet notoire: 67,5 mg d'alcool cétyléarylique, 8 mg de laurylsulfate de sodium et 200 mg de propylène glycol par gramme de crème. **FORME PHARMACEUTIQUE** Crème • Crème blanche à jaunâtre. **DONNEES CLINIQUES** Indications thérapeutiques. Traitement des signes précoces et des symptômes de l'herpès labial récurrent (boutons de fièvre) pour réduire l'évolution du bouton de fièvre en lésions ulcéraives chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (âgés de 12 ans et plus). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Adultes et adolescents (12 ans et plus). Zovirax Duo doit être appliqué 5 fois par jour pendant 5 jours (soit toutes les 3-4 heures environ sans application nocturne). Le traitement doit être initié aussi précocement que possible, de préférence immédiatement après l'apparition des premiers signes ou symptômes. Une quantité suffisante de crème devrait être appliquée à chaque fois pour couvrir toutes les lésions affectées, y compris les bords extérieurs des lésions si besoin. Le traitement est de 5 jours. Si les lésions sont toujours présentes 5 jours après la fin du traitement, il devrait être conseillé aux patients de consulter un médecin. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Zovirax Duo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été encore établies. **MODE D'ADMINISTRATION** Voie cutanée uniquement. Les patients doivent laver leurs mains avant et après l'application de la crème, et éviter un frottement excessif des lésions ou de les toucher avec une serviette, afin d'éviter d'aggraver ou de transmettre l'infection. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives, au valaciclovir, ou à l'un des excipients. Utilisation en cas de lésions cutanées dues à des virus autres que herpes simplex, ou à des infections cutanées d'origine fongique, bactérienne ou parasitaire. **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et fréquences. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1.000, <1/100), rare (≥1/10.000, <1/1.000), très rare (<1/10.000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

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

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

*Parmi les traitements disponibles sans ordonnance. **Quand utilisé au premier picotement.
¹ Hull CM et al. J Am Acad Dermatol 2011; 64:696.e1-696.e11. ² Zovirax Duo SmPC, 2016. ³ Elion GB. J Med Virol 1993; 1:2-6.
⁴ Zhai H et al. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2000; 13:352-357. ⁵ PubMed Health. Hydrocortisone (on the skin). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171913/> (accessed November 2020).



AXURA® 20 mg 1x par jour

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

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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

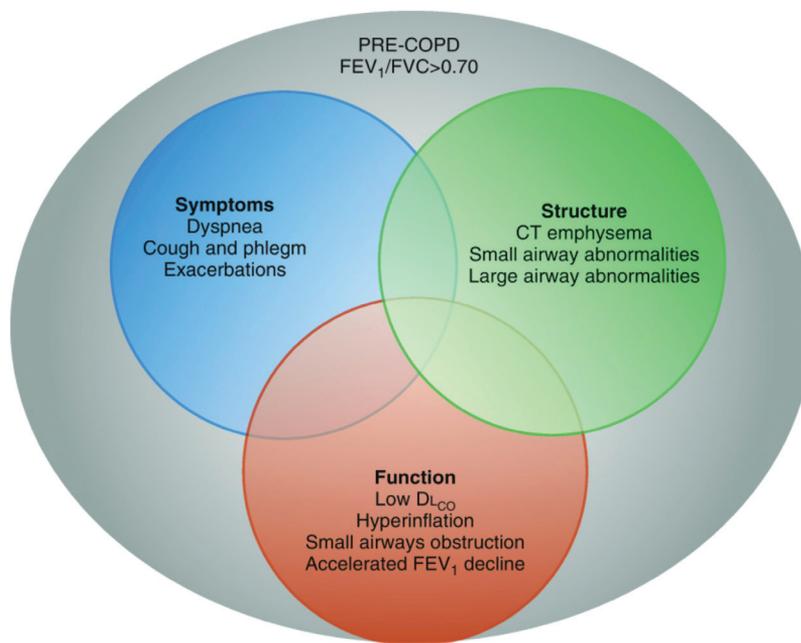


Dans la cohorte TESAOD incluant 1.412 patients, âgés de 21 à 81 ans, avec une bronchite chronique sans TVO, suivis pendant plus de 20 ans, le risque de BPCO est augmenté chez les patients d'âge < 50 ans présentant une bronchite chronique (HR = 2,2). Dans la cohorte SPIROMICS incluant des fumeurs (≥ 20 paquets/année), âgés de 40 à 80 ans sans TVO, mais symptomatiques, le déclin du VEMS sera identique chez les patients symptomatiques et asymptomatiques (- 31,3 mL vs -38,8 mL), avec un risque identique d'évoluer vers la BPCO (33% vs 31%, HR = 1,05). On retrouve en revanche plus d'exacerbations chez les patients symptomatiques (0,23 vs 0,08 exacerbation par patient/année, OR = 2,38, $p < 0,001$) et une limitation à l'effort au TM6 (test de marche 6 minutes) plus importante (406 mètres vs 470 mètres, $p < 0,05$). Dans une autre étude, l'incidence de la BPCO est plus importante chez les patients avec une DLCO basse comparée à une DLCO normale (22% vs 3%).

22% de pré-BPCO

L'étude EPISCAN II a inclus 9.092 participants dont 1.077 (11,8%) ont une BPCO confirmée et 8.015 ont un rapport FEV1/FVC $\geq 70\%$. Parmi les 350 patients documentés, 22,3% remplissaient les critères de pré-BPCO avec des symptômes respiratoires (42,3%), un emphysème > 5% (28,9%) et/ou un diamètre bronchique au CT-scan > 1,13

Les recommandations GOLD insistent sur la notion de pré-BPCO, correspondant soit à des anomalies tomodensitométriques, soit à des anomalies fonctionnelles, soit à des symptômes non encore associés à une obstruction bronchique.



Source: Han MK, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Feb 15;203(4):414-423. doi: 10.1164/ajrccm.202008-3328PP. PMID: 33211970; PMCID: PMC7885837.

mm (11,4%) et/ou une DLCO < 80% de la valeur prédite (14,6%). Sur les 1.077 participants avec un rapport FEV1/FVC < 70% en post-bronchodilatation, 65 (6%) avaient < 50 ans (BPCO précoce) et 65% étaient symptomatiques. Si l'on compare les profils cliniques respectifs, les patients avec une pré-BPCO sont plus âgés (65 ans vs 46 ans, $p < 0,0001$), moins fréquemment actifs ou ex-fumeurs (57,6% vs 80%), mais avec des symptômes plus sévères sur l'échelle de dyspnée mMRC ≥ 1 (61,5% vs 35,4%) ou avec un score CAT plus élevé (11,3 vs 9,1). L'étude montre pour la 1re fois qu'un cinquième des patients inclus a tous les critères d'une pré-BPCO avec des symptômes peu traités et une qualité de vie affectée.

Quelles sont les questions et perspectives ?

Il faut identifier les pré-BPCO, explorer tout symptôme respiratoire chronique avec l'aide de l'imagerie, et modifier précocement les trajectoires à risque en agissant préférentiellement sur les déterminants modifiables (tabac, asthme, atopie dans l'enfance). Il faut aussi plus de biomarqueurs et une meilleure com-

préhension des mécanismes physiopathologiques associés à ces trajectoires. Enfin, il faut peut-être évaluer systématiquement la fonction respiratoire dans la première partie de vie et recueillir aussi systématiquement les données périnatales.

Les recommandations GOLD insistent sur la notion de pré-BPCO, correspondant soit à des anomalies tomodensitométriques, soit à des anomalies fonctionnelles, soit à des symptômes non encore associés à une obstruction bronchique. Considérant le risque d'évolution, un traitement préventif peut s'envisager. Dans une étude, des SABA ou des corticostéroïdes inhalés ont été prescrits à 5% des patients avec une pré-BPCO tenant compte aussi que les exacerbations sont moins fréquentes dans la pré-BPCO que dans les BPCO (2,6% vs 7,7%, $p = 0,15$). Faute d'étude publiée, la tendance actuelle est de considérer les pré-BPCO comme des BPCO et agir en conséquence. ■

Référence:

1. Cosio, B., et al. (2022). Unravelling young COPD and pre-COPD in the general population. *ERJ Open Research.* 9. 00334-2022. 10.1183/23120541.00334-2022.

BPCO et co-morbidités cardiovasculaires

Vers une approche holistique du patient



La bronchopneumopathie chronique obstructive draine dans son sillage des co-morbidités cardiovasculaires comme l'hypertension, les cardiopathies ischémiques ou l'insuffisance cardiaque. Ce sont surtout les exacerbations qui majorent le risque cardiovasculaire du patient et la mortalité associée. Dans ce contexte, il faut gérer sans délai le risque cardiovasculaire et réduire les exacerbations selon les recommandations GOLD.

Plusieurs études récentes ont montré que la BPCO n'est pas qu'une maladie pulmonaire. Elle est associée à des co-morbidités cardiovasculaires avec un patient sur deux qui présente une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque, trois sur quatre qui est hypertendu et tous à risque d'hospitalisations et de décès par rapport aux patients BPCO sans comorbidité. Comment expliquer ce risque cardio-pulmonaire?

Les exacerbations de BPCO vont entraîner une hyperinflation, une aggravation de l'hypoxémie et un stress cardiaque accru pouvant augmenter le risque de rupture de plaque ou d'insuffisance cardiaque décompensée. Ces exacerbations ne doivent pas être sous-estimées.

Une étude a montré que le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 en cas d'exacerbations modérées et par 20 en cas d'exacerbations sévères. Elle montre aussi que le risque cardiovasculaire apparaît très vite dans l'histoire naturelle de la maladie et qu'il ne faut pas attendre 10 ans pour l'évaluer et mettre en place des mesures préventives.

Risque présent dès le diagnostic

La cohorte¹ EXACOS-CV a inclus 8.020 patients avec un nouveau diagnostic de BPCO dont 28% avaient ≥ 1 exacerbation, 8% avaient un événement cardiovasculaire non fatal et 5% sont décédés (suivi médian: 36 mois).

Le risque est augmenté en cas d'exacerbations modérées à sévères avec un HR qui passe de 1,3 entre J1 et J7 à 1,3 entre J181 et J365. En cas d'exacerbations modérées, le HR passe de 2,5 entre J1 et J7 à 1,6 entre J31 et J180. En cas d'exacerbations sévères, le risque augmente graduellement et reste élevé l'année qui suit l'épisode avec un HR qui passe de 48,6 entre J1 et J7 à 1,6 entre J181 et J365. L'augmentation du risque s'observe pour tous les types d'événements cardiovasculaires majeurs.

Une approche holistique du patient

Chez le patient BPCO, la prise en charge comprendra 3 volets. Le premier est le dépistage et la prévention des co-morbidités cardiovasculaires avec des mesures hygiéno-diététiques (régimes alimentaires,

exercice physique, cessation tabagique), un contrôle des LDL-cholestérol, de la glycémie et de la tension artérielle à l'image de ce qui se pratique dans la population générale sans être nécessairement aussi agressif que chez un patient figurant dans le rouge des tables SCORE. Une intervention à ces différents niveaux réduit significativement les événements cardiovasculaires majeurs, les infarctus non fatals, les AVC, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité de cause cardiovasculaire. Le deuxième volet est la vaccination contre le pneumocoque et la grippe (influenza) qui réduit de 25% le risque d'événements cardiovasculaires majeurs aux termes d'une méta-analyse de 7 études. Le troisième volet est la réduction des phases critiques que sont les exacerbations via un traitement bien conduit conformément aux recommandations GOLD. En toutes circonstances, il faut privilégier une approche holistique du patient BPCO. ■

Référence:

1. Swart KMA, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *Respir Res.* 2023 Nov 21;24(1):293. doi: 10.1186/s12931-023-02601-4. PMID: 37990197; PMCID: PMC10662240.

Une nouvelle définition des exacerbations

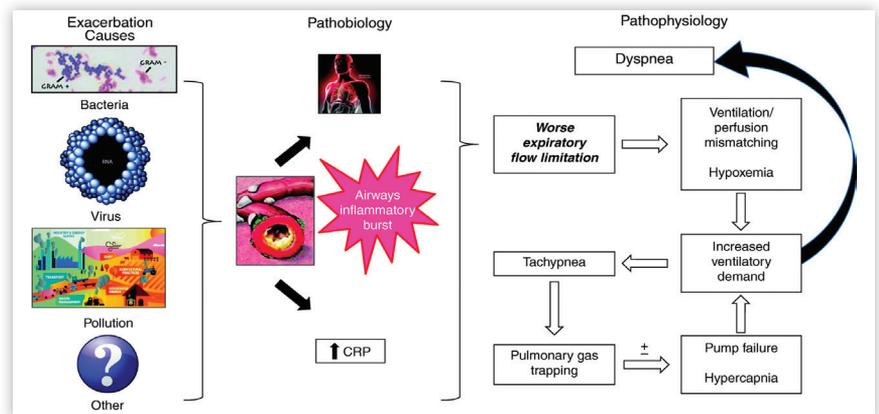
Change-t-elle notre pratique ?

Dans le rapport GOLD 2023, la définition de la maladie est revisitée, l'accent est mis sur le diagnostic précoce, la classification ABCD est simplifiée pour mieux correspondre à la clinique et la définition de l'exacerbation de BPCO est maintenant plus précise. Quel est son impact dans la pratique quotidienne ? L'avis du Pr O. Le Rouzic (Lille).

La précédente définition de l'exacerbation de BPCO était considérée comme trop vague. La nouvelle définition est un événement caractérisé par une dyspnée accrue et/ou une toux et des expectorations qui s'aggravent dans un délai <14 jours, avec parfois une tachypnée et/ou une tachycardie souvent associées à une augmentation de l'inflammation locale ou systémique causée par une infection des voies aériennes, un polluant ou autre, le tout conduisant à un traitement additionnel. En 2023, le GOLD a proposé d'utiliser 6 critères¹ (Rome) plutôt que le simple critère d'hospitalisation comme auparavant.

Mieux évaluer la sévérité

Pour mieux évaluer la sévérité et éviter une erreur de classification du patient, 6 critères objectifs ont été retenus: une dyspnée (seuil: EVA <5 sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10), une fréquence respiratoire <24 cycles/min (EA légère) vs ≥ 24 cycles/min (EA modérée), une fréquence cardiaque <95 bpm (EA légère) vs ≥ 95 bpm (EA modérée), une saturation en oxygène $\geq 92\%$ (et $\Delta \leq 3\%$ si état basal connu), un taux de CRP <10 mg/L (EA légère) vs ≥ 10 mg/L (EA modérée) et dans certains cas, les gaz du sang artériel [PO₂ <60 mmHg, PCO₂ >45 mmHg sans acidose (EA modérée) vs pH <7,35 et PaCO₂ >45 mmHg (EA sévère)]. Moins de 3 critères parmi les 5 premiers avec un pH >7,35 sont nécessaires pour définir une exacerbation légère. Trois critères ou plus parmi les 5 premiers sont nécessaires avec un pH >7,35 pour définir une exacerbation modérée. Le critère d'acidose respiratoire non compensée est suffisant pour classer une EA comme «sévère». À noter que la toux et la majoration de l'abondance



et de la purulence des expectorations figurent toujours dans la définition, mais ne sont pas prises en compte dans l'évaluation de la sévérité étant donné l'absence de critères objectifs d'évaluations.

Mieux évaluer le pronostic

Une étude a évalué ces critères chez des patients BPCO hospitalisés pour exacerbations. Lorsque les exacerbations étaient classées selon les critères de Rome, 29,7% d'entre elles étaient sévères, 57% étaient modérées et 14% étaient légères. Comme attendu, la mortalité à 90 jours était de 1% en cas d'exacerbations légères et 8% en cas d'exacerbations modérées à sévères. Le taux de mortalité en hôpital était de 3,8%, 6,9% et 13,9% respectivement pour les exacerbations légères, modérées et sévères. Le taux de mortalité à 30 jours était de 7,7%, 7,4% et 17,6% et de 7,7%, 13,7% et 25% à 90 jours.

Une prise en charge différente

Selon que la BPCO est légère, modérée ou sévère, la prise en charge sera différente avec une durée médiane d'hospitalisation qui passe de 5 à 7 et 8 jours, une oxygénothérapie chez 24%, 54% et 72% des patients, une VNI chez 0%,

1,84% et 19,48% des patients. Une corticothérapie systémique sera plus souvent prescrite dans les formes sévères comparées aux formes légères (84% vs 49%). Une antibiothérapie sera prescrite chez 76%, 91% et 95% des patients. Ces différences ne semblent pas s'expliquer par des différences en VEMS ou en co-morbidités selon l'index de Charlson.

Des données à confirmer

Des cohortes prospectives doivent être menées pour valider et affiner ces résultats qui représentent un premier pas pour différencier les degrés de sévérité des exacerbations en ne les fondant pas seulement sur des critères thérapeutiques ou d'hospitalisation. La nouvelle définition de l'exacerbation de BPCO n'est pas plus spécifique que l'ancienne. Par contre, la définition de la sévérité est plus objective. Elle présente un intérêt pronostique pour les exacerbations hospitalisées. Son impact en pratique quotidienne reste encore à préciser. ■

Référence:

1. Celli BR, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Dec 1;204(11):1251-1258. doi: 10.1164/rccm.202108-1819PP. PMID: 34570991.

BPCO et biothérapies

Des désillusions suivies d'une grande première

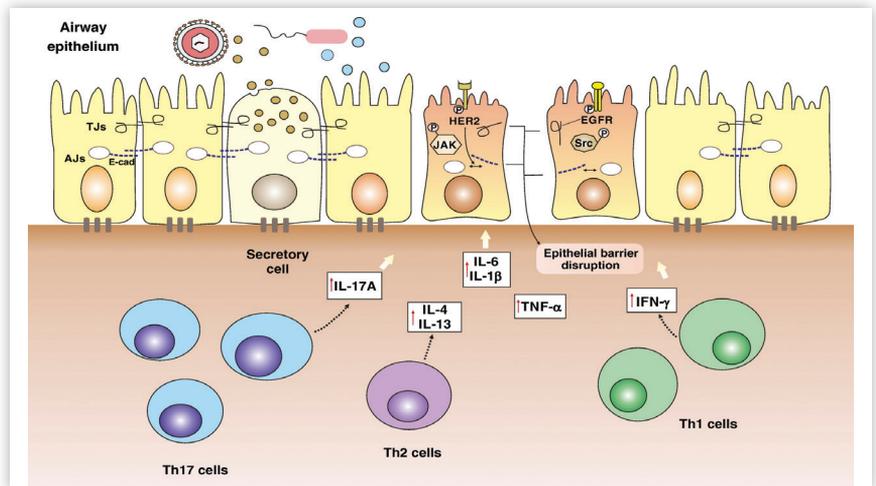
Forts de leur succès dans l'asthme, les agents biologiques ont été essayés dans la BPCO avec pour objectif de plus individualiser le traitement. Le rationnel est l'inflammation de type 2 qui concerne 10 à 40% des patients atteints de BPCO, caractérisée notamment par une augmentation des éosinophiles et de la fraction expirée du NO. Les biologiques vont cibler des réactions inflammatoires déclenchées par l'action d'allergènes ou de polluants qui font intervenir des cytokines T2 telles qu'IL-4/IL-13 et IL-5 ou des alarmines telles que TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) et IL-33. Malgré une physiopathologie assez différente entre asthme et BPCO, les résultats ne manquent pas d'intérêt... Le point avec le Dr M. Gueçamburu (Bordeaux).

Les études Terranova et Galathea ont évalué le bénéfice d'un anti-IL-5, le benralizumab, chez des patients avec une BPCO modérée à sévère et deux exacerbations modérées ou une sévère dans l'année précédente malgré une triple ou une double thérapie inhalée. Aucun bénéfice significatif n'a été constaté sur le taux d'exacerbations modérées à sévères, et ce quelle que soit l'éosinophilie. Par contre, un autre anti-IL-5, le mepolizumab, a réduit de 23% le taux d'exacerbations chez les patients avec des taux d'éosinophiles $\geq 300/\mu\text{L}$.

Un anti-IL-4/IL-13

Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui bloque la sous-unité commune des récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13, facteurs clés de l'inflammation de type 2. Son efficacité a été établie dans la prise

Pour la première et unique fois dans le traitement de la BPCO, un médicament biologique expérimental a permis d'obtenir une diminution importante et cliniquement significative des exacerbations de la maladie dans le cadre de deux essais de phase III.



Source: Aghapour M, et al. Airway Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Cigarette Smoke Exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018 Feb;58(2):157-169. doi: 10.1165/rcmb.2017-0200TR. PMID: 28933915.

en charge de l'asthme, de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux et de la dermatite atopique. Il a été évalué dans l'étude BOREAS 939 patients recrutés dans 24 pays (275 sites) entre 2019 et 2022. Pour être inclus, les patients devaient présenter un taux élevé d'éosinophiles ($>300/\mu\text{L}$) sous triple thérapie inhalée, une dyspnée importante (\geq grade 2) ainsi qu'un risque élevé d'exacerbations (≥ 1 exacerbation sévère ou 2 exacerbations modérées plus des signes de bronchite chronique durant au moins trois mois dans l'année précédente) et sans asthme associé. Un tiers était des fumeurs actifs et près d'un tiers avait recours à de hautes doses de corticoïdes inhalés (équivalent 1.000 μg de bécloéthasone). Le FeNO était de $24,3 \pm 22,4$ ppb. Le critère primaire est le

taux annuel moyen d'exacerbations modérées (nécessité d'une corticothérapie) à sévères (nécessité d'hospitalisation).

Dupilumab + trithérapie inhalée

L'ajout du dupilumab se traduit par une diminution significative de 34% des exacerbations comparée au placebo, une amélioration rapide et significative de la fonction respiratoire (VEMS de 139 mL, comparativement au placebo (160 mL vs 77 mL sous placebo) à la semaine 12, maintenue jusqu'à la semaine 52. On note aussi une amélioration de 9,7 points de la qualité de vie à 52 semaines par rapport à l'inclusion vs 6,4 points sous placebo ($p=0,001.7$) et une réduction de 2,7 points de la sévérité des symptômes respiratoires à la semaine 52 par rapport à l'inclusion vs une réduction

de 1,6 point sous placebo ($p=0,0012$). La tolérance est bonne sans différence entre les 2 groupes en termes d'arrêts de traitement ou d'effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents sous dupilumab sont des maux de tête (8% vs 7% sous placebo), des diarrhées (5% vs 4%) et des dorsalgies (5% vs 3%). Le dupilumab pourrait jouer un rôle sur l'hyperplasie des cellules caliciformes, l'hypersecretion muqueuse et le remodelage, via cette inhibition de la voie des interleukines 4 et 13.

Une grande première dans la BPCO

Pour la première et unique fois dans le traitement de la BPCO, un médicament biologique expérimental a permis d'obtenir une diminution importante et cliniquement significative des exacerbations de la maladie dans le cadre de deux essais de phase III. Sur cette base, la FDA a accordé le statut de «Médicament innovant» (*Breakthrough Therapy*) au dupilumab pour le traitement d'en-

retien d'une BPCO non contrôlée de l'adulte avec antécédents d'exacerbations et phénotype éosinophilique. L'histoire ne s'arrête pas là avec des données attendues pour un anti-IL-33, l'itepekimab. Si elles sont positives, ces 2 biologiques pourraient s'ajouter au traitement de près de 80% des patients avec une BPCO modérée à sévère et exacerbations récurrentes. Des molécules ciblant le TLSP, telles que le tézépélumab et le CSJ117 sont également en phases 2. ■

Les indicateurs de santé dans la BPCO

Pourquoi, quels sont-ils et avec quels résultats ?

La BPCO nécessite une prise en charge à vie du patient, une bonne coordination entre les différents professionnels de santé et un suivi adapté. Dans cette optique, des indicateurs de qualité du parcours de soins du patient BPCO ont été développés par la Haute Autorité de Santé française (HAS) sur base du registre national de données de santé intégrant les soins ambulatoires et hospitaliers. Quels sont-ils et avec quels résultats ? Les réponses du Dr M. Zysman (Bordeaux).

Un indicateur pour la prévention

L'indicateur n°1 est le dépistage de la BPCO par la réalisation d'une spirométrie ou d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR). Il est nécessaire chez les personnes exposées à un risque de développer la maladie (tabac, exposition professionnelle à des toxiques ou irritants). L'objectif est de réduire l'exposition, de ralentir l'évolution de la maladie et de diminuer la fréquence et la sévérité des complications. Pourtant, seulement 21,3% des personnes identifiées à risque de BPCO bénéficient d'un tel dépistage.

Deux indicateurs pour la prise en charge des patients stables

L'indicateur n°2 est la vaccination contre la grippe des patients atteints de BPCO qui permet de prévenir les exacerbations. On constate que 53,3% des patients atteints de BPCO sont vaccinés contre la grippe et ce taux tombe à 33% chez les moins de 65 ans. L'absence de vaccination est associée à un usage plus

important de LAMA/LABA. L'indicateur n°3 est la réalisation des EFR ou d'une spirométrie annuelle chez les patients atteints de BPCO, indispensable pour surveiller la fonction respiratoire et ajuster ou renforcer les traitements si nécessaire. Seuls 34,2% des patients en bénéficient.

Quatre indicateurs pour le suivi post-hospitalisation

L'indicateur n°4 est le suivi médical des patients dans les 7 jours après une hospitalisation pour exacerbation de BPCO permettant d'assurer la continuité des soins à la sortie. Ce suivi est mis en place chez seulement 41,9% des patients. L'indicateur n°5 est le suivi par le pneumologue dans les 60 jours après une hospitalisation pour exacerbation de BPCO pour réévaluer les besoins du patient et ajuster le traitement à moyen terme. Ce suivi est réalisé pour 30,9% des patients sur cette période. L'indicateur n°6 est la prescription d'un bronchodilatateur de longue durée d'action dans les 90 jours après une hospitalisation pour

exacerbation de BPCO pour améliorer la fonction respiratoire des patients et la qualité de vie. Ce traitement de référence est poursuivi ou initié chez 74% des patients (58% chez les plus de 85 ans). L'indicateur n°7 est la prescription de soins de rééducation dans les 90 jours après une hospitalisation pour exacerbation de BPCO pour améliorer la qualité de vie et diminuer la mortalité et le risque de réhospitalisation. Cette rééducation est proposée à 31,1% des patients (42% des plus de 85 ans).

Il reste du travail...

Les résultats montrent que des améliorations sont à mettre en œuvre à toutes les étapes du parcours de soins des personnes à risque ou atteintes de BPCO. Un seul des indicateurs, à savoir la prescription d'un bronchodilatateur de longue durée d'action dans les 90 jours après une hospitalisation pour exacerbation de BPCO, obtient un résultat national supérieur à 70%. De quoi faire réfléchir... ■

Etude SHAMAL¹: réduction des corticoïdes inhalés chez les patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles, traités par benralizumab (Fasenra[®], laboratoires AstraZeneca)



Présentée lors du congrès 2023 de l'ERS (European Respiratory Society) à Milan, et publiée ensuite dans The Lancet, l'étude SHAMAL a évalué dans quelle mesure il est possible de réduire progressivement le traitement par ICS / LABA tout en préservant le contrôle de la maladie, chez des patients atteints d'asthme à éosinophiles sévère bien contrôlés par le benralizumab.

Lors de cette étude multicentrique randomisée de phase 4, 168 patients bien contrôlés par un traitement combiné par benralizumab + ICS/formotérol à haute dose + SABA à la demande ont été randomisés en deux groupes:

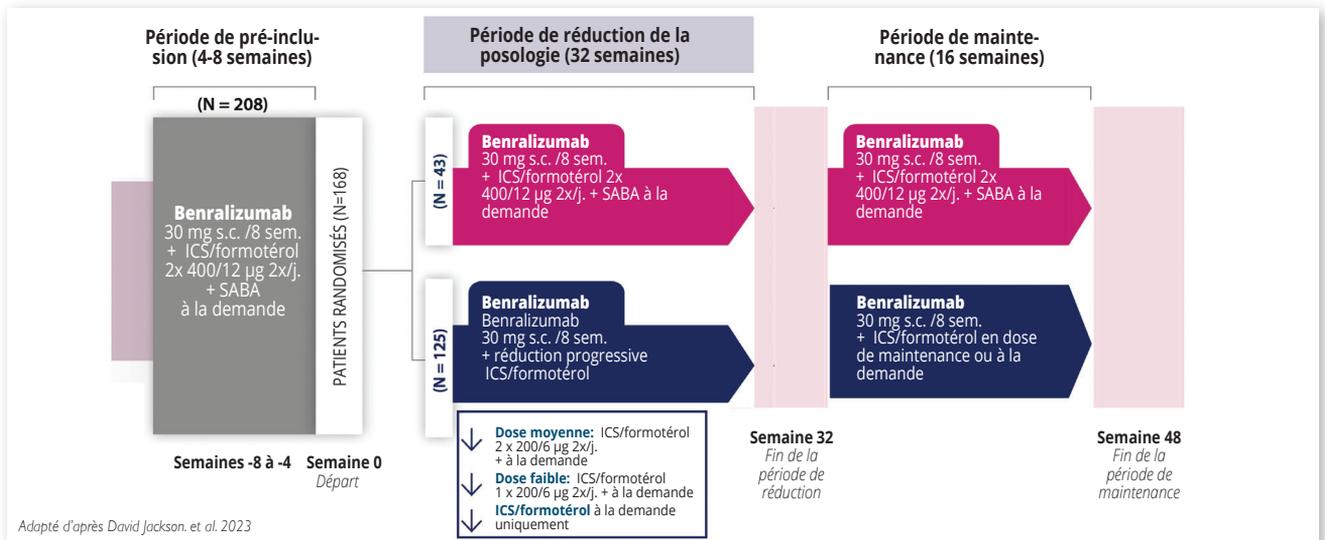
- le premier groupe (n = 43) a poursuivi le traitement de référence,
- le second groupe (n = 125) a poursuivi le traitement par benralizumab tout en réduisant progressivement la posologie du traitement par ICS/formotérol sur une période de 32 semaines.

Les **critères d'analyse primaires** de l'étude étaient la proportion de patients qui ont pu atteindre, au terme de la période de réduction progressive du traitement par ICS/formotérol:

- un traitement ICS/formotérol à dose moyenne + ICS/formotérol à la demande,
- un traitement ICS/formotérol à dose faible + ICS/formotérol à la demande,
- ICS/formotérol à la demande uniquement.

Les **critères d'analyse secondaires** de l'étude étaient:

- la variation de la dose totale d'ICS au cours de l'étude,
- la fréquence des exacerbations asthmatiques au cours de l'étude,
- les résultats rapportés par les patients,
- la variation du VEMS et du FeNO (fraction exhalée du NO) avant bronchodilatateur au cours de l'étude.



Résultats de l'étude

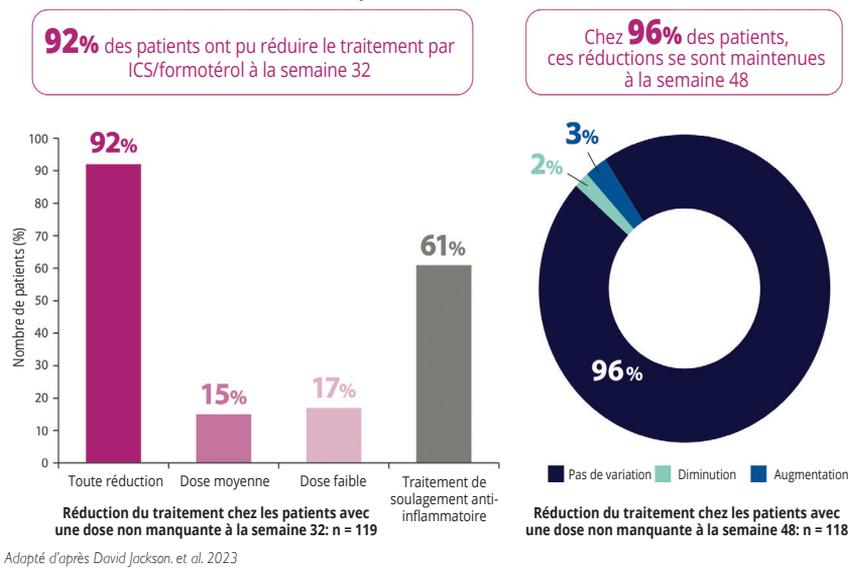
- La plupart des patients atteints d'asthme sévère éosinophilique, adéquatement contrôlés sous traitement par benralizumab et traitement de fond par ICS/formotérol, ont pu réduire avec succès la posologie de leur traitement par ICS/formotérol, tout en maintenant le contrôle de l'asthme.
- 92% des patients ont réduit la posologie de leur traitement par ICS/formotérol: 15% l'ont ramenée à une dose moyenne, 17% à une dose faible, et 61% ont pu être sevrés en ICS/formotérol (traitement de soulagement anti-inflammatoire à la demande uniquement).
- La quasi-totalité des patients (96%) n'ont pas augmenté leur dose pendant la phase d'entretien.
- Les taux d'exacerbation se sont avérés faibles et similaires entre les groupes tout au long de l'étude, et il n'y a pas eu de changements significatifs dans le contrôle des symptômes.
- Le VEMS diminue chez certains patients passant au traitement ICS/formotérol à la demande uniquement; on observe une relation entre la variation du VEMS et la variation du

FeNO nécessitant de plus amples investigations.

Conclusion

Le benralizumab a permis à la majorité des patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles de maintenir le contrôle de la maladie tout en restant sans exacerbation malgré la réduction du traitement par ICS/formotérol. ■

Réductions du traitement d'entretien par ICS/formotérol à la semaine 32 et à la semaine 48



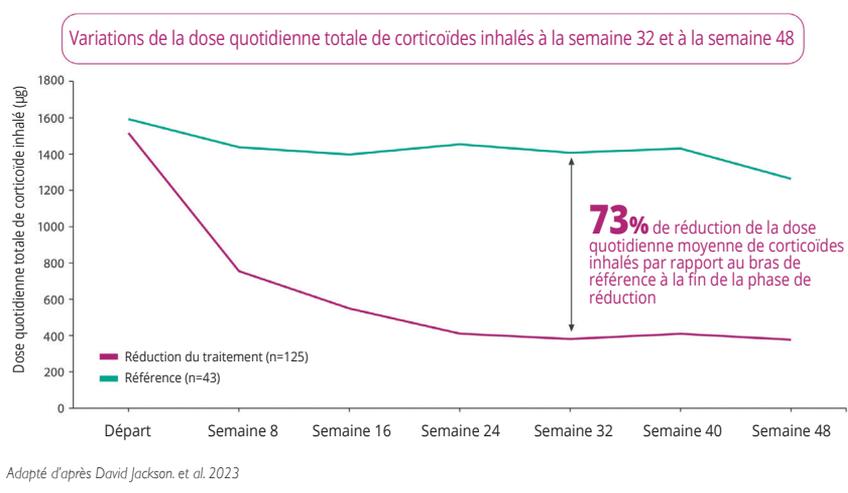
Commentaire du Pr D. Jackson

Lors de la présentation de l'étude au congrès de l'ERS, le Pr D. Jackson (King's College London)² a estimé que «SHAMAL démontre fondamentalement qu'il est possible de réduire de façon sûre la dose de corticoïdes inhalés sans déclin de la fonction pulmonaire, ce qui représente un gain massif pour les patients car les effets secondaires (des corticoïdes) sont réels à dose élevée.»

Considérant que «les nouvelles recommandations GINA préconisent de réduire la posologie en ICS chez les patients sous haute dose traités par biologiques», le Pr D. Jackson a ajouté que «l'étude SHAMAL est la première étude prospective menée pour évaluer si cette réduction posologique est sûre et possible».

Dr R. Dehesbaye,
pour Semper Luxembourg
avec le soutien des laboratoires
AstraZeneca

Des réductions significatives de la dose quotidienne totale de corticoïdes inhalés ont été observées dans le bras réduction du traitement



Abréviations

ICS: inhaled corticosteroid, corticostéroïde inhalé
LABA: Long-Acting β 2-adrenergic receptor Agonists, β 2-agonistes à longue durée d'action
SABA: Short-Acting β 2-adrenergic receptor Agonists, β 2-agonistes à courte durée d'action

Références:

1. Jackson D, et al. Published online December 7, 2023 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02284-5).
2. medpagetoday.com/meetingcoverage/ers/106347

For most patients with severe eosinophilic asthma, with Fasenna® you can REDUCE or ELIMINATE¹⁻⁷:

EOSINOPHILS

EXACERBATIONS

STERIOD TREATMENT BURDEN

Fasenna® provides near-complete depletion of eosinophils to deliver a high level of asthma control while reducing inhaled maintenance medication.^{§1,7}



FASENNA® is indicated as an add-on maintenance treatment in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dose inhaled corticosteroid plus long-acting beta-agonists[§].

©2024 AstraZeneca. All rights reserved.
NS ID XL-4003-Revision date 12/2023-LB Local code 2185

Not an actual patient.

MOVE FORWARD WITH

Fasenna®
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Fasenna 30 mg, solution injectable en seringue préremplie Fasenna 30 mg, solution injectable en stylo prérempli 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Seringue préremplie Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. Stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. *Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable (injection) en seringue préremplie Solution injectable (injection) en stylo prérempli (Fasenna Pen) Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. 4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Fasenna est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des B2 agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). 4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement par Fasenna doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenna eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenna. Posologie La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenna est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. Sujets âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance rénale et hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Fasenna chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement limitées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et les données chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont décrites dans les rubriques 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. La sécurité et l'efficacité de Fasenna n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Ce médicament est administré par injection sous-cutanée. L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». 4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4 Effets indésirables Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des cas de réaction anaphylactique de sévérité variables ont été rapportés. Tableau des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le benralizumab au cours des études cliniques et par l'expérience acquise depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tableau 1. Tableau des effets indésirables *La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ». **Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. *** Voir « Description d'un effet indésirable particulier ». Description d'un effet indésirable particulier Réactions au site d'injection Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements étaient transitoires. Tolérance à long terme Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4) des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenna à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasenna à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasenna. Population pédiatrique Les données sont limitées chez les patients pédiatriques. Il y a eu 108 adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études de phase 3 (Étude 1 : n = 53, Étude 2 : n = 55). Parmi ceux-ci, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines, et 22 ont reçu le benralizumab toutes les 4 semaines. Les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) des Études 1 et 2 ont poursuivi le traitement par benralizumab dans l'Étude 4 pendant une durée maximale de 108 semaines. La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients pédiatriques (n = 28) présentant un asthme sévère non contrôlé, le profil de tolérance pour les patients âgés de 6 à 11 ans était similaire à celui de la population adulte et adolescente (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet : www.notifieunefetindesirable.be e-mail : gd@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 SE-151 85 Södertälje Suède 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 07/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. § : www.inami.be; §§ : www.liste-positive-cns.public.lu 1. Fasenna. Summary of product characteristics. 2. Korn S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(12):4381-4392. e4. 3. Menzella F, et al. Respir Res. 2022;23(1):36. 4. Menzies-Gow A, et al. ERJ Open Res. 2019;5(3):00009-2019. 5. Menzies-Gow A, et al. Lancet Respir Med. 2022;10(11):47-58. 6. Menzies-Gow A, et al. Eur Respir J. 2022 Dec 22;60(6):2103226. 7. Jackson DJ, et al. Lancet. 2023; S0140-6736(23)02284-5. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02284-5. § Based on SHAMAL, an active controlled phase IV ICS/LABA reduction study in patients controlled on FASENNA and who remained on HD ICS/LABA or were allowed to reduce their ICS/LABA dose.

| Belgique | | | |
|----------------|-------------|-------------------|--------|
| Spécialité | Prix Public | Ticket Modérateur | |
| | | Actif | VIPO |
| Fasenna® 30 mg | 2.420,70 € | 12,10 € | 8,00 € |

| Grand-Duché de Luxembourg | | |
|---------------------------|-----------------------|---------------|
| Spécialité | Prix Public TVA incl. | Remboursement |
| Fasenna® 30 mg | 2.350,42 € | 100% |

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



Surdité brusque: une urgence, mais sans grands moyens thérapeutiques

Une perte d'au moins 30 dB HL sur 3 fréquences cons cutes en moins de 72 h définit la surdité brusque, une pathologie dont le pronostic peut varier selon la sévérité, l'âge, la forme de la courbe audiométrique... Alors que le diagnostic est assez facile à établir cliniquement, des examens complémentaires à visée étiologique sont nécessaires. De nombreuses affections peuvent être en cause : traumatismes acoustiques, accidents vasculaires, neurinomes de l'acoustique ou idiopathiques (virales, vasculaires, pressionnelles ou auto-immunes).   ce jour, le traitement est le plus souvent fondé sur la corticothérapie et sur la réhabilitation en cas de séquelles.

  l'interrogatoire, les patients évoquent une surdité d'installation rapide, ou remarqu e au réveil, avec une sensation de plénitude auriculaire, souvent attribuée à tort comme un bouchon de cérumen, ce qui a pu différer la consultation.

En urgence, la présentation clinique d'un patient atteint de surdité brusque est généralement stéréotypée: il s'agit d'une personne d'âge moyen (50 ans en moyenne, deux sexes atteints) sans antécédents otologiques particuliers et qui se plaint d'une évolution rapide (48 à 72 h) d'une surdité généralement unilatérale (3% de surdité bilatérale, généralement chez les plus âgés), sans autres signes cliniques associés (70 à 90% de formes idiopathiques). On parle de «*coup de tonnerre dans un ciel serein*». La surdité unilatérale brusque est considérée comme une urgence médicale.

  l'audiogramme réalisé en urgence, on retrouve une perte de ≥ 30 dB HL sur ≥ 3 fréquences cons cutes. Les chiffres d'incidence sont probablement sous-estimés, car une guérison spontanée peut survenir. Cependant, il est couramment admis que cette valeur varie selon l'âge: 11 pour 100.000 pour les enfants de moins de 18 ans à 77 pour 100.000 pour les patients âgés de plus de 65 ans, avec une prédominance masculine à mesure que l'âge avance.

La surdité brusque est une surdité de perception neurosensorielle et non de transmission.

Cause

Si la plupart des surdités brusques sont considérées comme idiopathiques (après bilan étiologique), on retrouve une origine virale, vasculaire, pressionnelle ou auto-immune chez 20% des patients environ.

La perte auditive neurosensorielle due à des étiologies identifiables est souvent bilatérale (par exemple, méningite, maladie auto-immune), d'apparition moins aiguë (sauf pour les traumatismes), fluctue dans le temps (maladie de Ménière), ou est associée à d'autres symptômes neurologiques (pathologie cérébro-vasculaire ischémique aiguë, généralement due à l'occlusion de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure, qui alimente l'artère labyrinthique).

| Tableau: Étiologies des surdités neurosensorielles brusques non idiopathiques | |
|--|---|
| Infections | Virales: herpès simplex virus, virus varicelle et zona, oreillons, rubéole Bactériennes: méningite bactérienne (méningocoque, pneumocoque), maladie de Lyme, syphilis, mycoplasme Parasites: toxoplasmose |
| Vasculaires | AVC, AIT, hémorragies de l'oreille interne, drépanocytose, maladies de la coagulation |
| Traumatiques | Barotraumatisme, contusion de l'oreille interne, exposition au bruit, neurochirurgie, fracture de l'os temporal |
| Néoplasique | Neurinome de l'acoustique, méningite carcinomateuse, hémopathies (lymphome, leucémie), |
| Auto-immune | Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, SEP, syndrome de Cogan |
| Toxique | Antibiotiques (aminoglycosides, érythromycine, vancomycine), AINS, cisplatine, diurétiques de l'anse, cocaïne... |
| Autres | Hyperthyroïdie, sarcoidose, maladie de Ménière, maladie de Paget |

Conduite à tenir en urgence

Lorsqu'un patient se présente en urgence pour une surdité d'apparition brutale, le praticien doit, dans un premier temps, exclure les étiologies connues des surdités brusques neurosensorielles en lien avec une pathologie traitable, comptant pour environ 10 à 30% des cas (cf. Tableau).

À l'interrogatoire, les patients évoquent une surdité d'installation rapide, ou remarquée au réveil, avec une sensation de plénitude auriculaire, souvent attribuée à tort comme un bouchon de cérumen, ce qui a pu différer la consultation. Plus de 90% des patients atteints de surdité brusque unilatérale présentent des acouphènes ipsilatéraux et 20 à 60% des vertiges. Les otalgies associées sont rares.

À l'anamnèse, il convient de rechercher des facteurs de risque cardio-vasculaire, des symptômes d'otite, une exposition sonore à des bruits intenses, une infection récente, une conduite sexuelle à risque, une morsure de tique, une kératite (syndrome de Cogan), un antécédent de surdité, un barotraumatisme ou traumatisme crânien, un antécédent de pathologie auto-immune, des symptômes neurologiques ou l'exposition à des traitements ototoxiques.

Si le médecin de première ligne se sent souvent démuni pour réaliser un examen clinique ORL, il doit néanmoins s'attacher à confirmer que la surdité neurosensorielle est isolée.

L'otoscopie permet d'exclure une pathologie aiguë de l'oreille moyenne: elle retrouve un conduit auditif externe et un tympan intact, mobile à l'otoscope pneumatique.

L'acoumétrie vocale (chuchotée, parlée, criée) avec masquage contralatéral (doigt sur le tragus), examinateur derrière le patient pour éviter la lecture labiale, est un examen de débrouillage simple pour estimer la sévérité de la perte. Pour ceux - de plus en plus rares

- qui disposent d'un diapason, l'acoumétrie au diapason distingue la surdité neurosensorielle et de transmission.

Examens complémentaires

Référer en urgence le patient à un ORL représente la suite logique lorsque l'examen clinique effectué en urgence n'est pas contributif. Reste qu'il est parfois difficile d'obtenir un rendez-vous rapide chez un spécialiste. S'il est impossible d'obtenir une évaluation rapide, le traitement ne doit pas être différé.

L'audiométrie/audiogramme tonal est à effectuer dès que possible, tant pour confirmer le diagnostic que pour permettre le suivi et les changements avec le temps. La courbe audiométrique permet en outre d'estimer l'étiologie et le pronostic. Un bilan biologique ciblé adapté au contexte anamnestique est recommandé pour dépister certaines étiologies pouvant bénéficier d'un traitement spécifique.

Une IRM sera prescrite qu'il y ait récupération ou non. Si elle n'a pas été réalisée en urgence pour exclure une cause neurologique, il n'y a pas de délai recommandé pour la réalisation de l'examen, mais un délai de moins de 3 mois semble raisonnable. C'est l'examen de choix pour dépister le neurinome de l'acoustique (5% des patients), une méningite carcinomateuse, un AVC, un saignement intracochléaire ou une sclérose en plaques.

Traitement

Le taux de récupération spontanée est important: de 45 à 65% selon les études. Ce sont des patients qui souvent ne sont même pas vus en consultation.

Un traitement médical peut être tenté dans les premières heures ou les premiers jours. Son efficacité est discutée, mais elle est nulle après 8-10 jours.

Le traitement de la surdité brusque reste controversé et ce n'est pas faute d'essais thérapeutiques en tous genres avec



différentes familles de médicaments. Le seul consensus - mais ne faisant pas l'objet de recommandations - reste la corticothérapie, sans garantie néanmoins de réponse thérapeutique systématique. Il faut dire que toutes les formes cliniques ne sont pas identiques et que le délai entre les premiers signes et la mise en place d'un traitement peut se révéler important. Les corticoïdes réduiraient l'œdème et l'inflammation au niveau de l'oreille interne.

Le dosage et la durée du traitement par corticoïdes varient selon les études. Le dosage le plus utilisé reste 1 mg/kg/jour

pendant 6 à 14 jours. Un schéma combinant de fortes doses pendant quelques jours et une décroissance sur plusieurs semaines peut aussi être proposé.

Dans certains établissements, une hospitalisation est proposée pour la réalisation de bolus de corticoïdes à forte dose. Cette option est proposée aux patients atteints de formes graves, en prenant en compte l'échelle de Gartner-Robertson (allant de la classe I audition bonne à V cophose).

Pour certains patients, il peut être intéressant d'éviter les glucocorticoïdes systémiques à fortes doses en raison de leurs comorbidités médicales (diabète, hypertension mal contrôlée, ulcère gastrique ou troubles psychiatriques). Les injections transtympaniques peuvent également être proposées dans le but de prolonger la corticothérapie cochléaire en cas d'échec du traitement systémique.

L'oxygénothérapie hyperbare peut aussi être administrée en cas de surdité profonde ou sévère et à condition d'être débutée dans les 2 à 4 semaines après l'apparition des premiers symptômes. Le paramétrage le plus utilisé est fondé sur une pression de 2,5 ATA pendant 60 à 90 minutes, pour un nombre de 10 à 20 séances.

Le seul consensus reste la corticothérapie, sans garantie néanmoins de réponse thérapeutique systématique.

Certaines équipes, enfin, utilisent des médicaments antiviraux, du magnésium et autres compléments alimentaires et vitaminiques, aspirine, traitements vasodilatateurs visant à optimiser l'oxygénation intracochléaire (mannitol, pentoxifylline, ginko biloba et autres thérapies vasoactives).

Que faire en l'absence de récupération ?

Si dans les 6 semaines suivant le début de l'épisode - et en dépit d'une corticothérapie - il persiste un déficit, alors une réhabilitation par appareillage acoustique est recommandée. Elle permet d'améliorer la qualité de vie, la capacité auditive, la gestion de l'acouphène et de diminuer l'impact psychologique. Une récupération différée peut être constatée dans les 6 mois, et si ce n'est pas le cas, l'appareillage peut être utilisé à long terme. Une réhabilitation auditive par appareils conventionnels est adaptée dans la majorité des cas de surdité légère à moyenne.

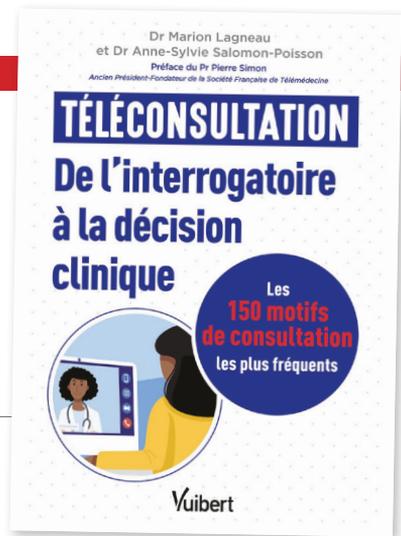
Dans les surdités moyennes à sévères séquellaires, on pourra proposer un appareil à ancrage osseux de type BAHA (*Bone Anchored Hearing Aid*) pour offrir une pseudo-stéréophonie. Les xs sont traditionnellement indiqués en cas de surdité neurosensorielle sévère à profonde bilatérale. ■

Références:

- Hearing loss in adults, assessment and management: summary of NICE guidance. *BMJ* 2018;361:k2219 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2219>
- Le Guen J. La surdité aiguë idiopathique: modalités de prise en charge (des urgences au caisson hyperbare). Thèse de médecine 2018, Brest.
- Altération de la fonction auditive. Dépistage des troubles auditifs chez l'enfant. Collège français d'ORL et de CCF. <https://campusorl.fr/wp-content/uploads/2017/12/item-87-Alt%C3%A9ration-de-la-fonction-auditive-item-44-de%CC%81pistage-de-la-surdite%CC%81-de-lenfant.pdf>
- Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR et coll. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;161:S1-45.
- RA, Westerberg, BD. Systematic Review of the Evidence for the Etiology of Adult Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Laryngoscope*, 2010;120:1011-21.
- Pons Y, Maffer A, Raynal M et coll. Surdités brusques. *EM-consult*. Doi: 10.1016/S0246-0351(12)58457-6

Réussir son interrogatoire clinique et bien orienter le patient

Téléconsultation et télémédecine sont des sujets très prégnants dans notre société depuis quelques années. Or, il n'est pas possible de réaliser un véritable examen clinique complet lors d'une téléconsultation. Comment ne pas rater une urgence ? Comment identifier les signes d'alerte et établir un diagnostic probant ? Un bon interrogatoire est la base de la consultation médicale et c'est la raison d'être de cet ouvrage édité chez Vuibert.



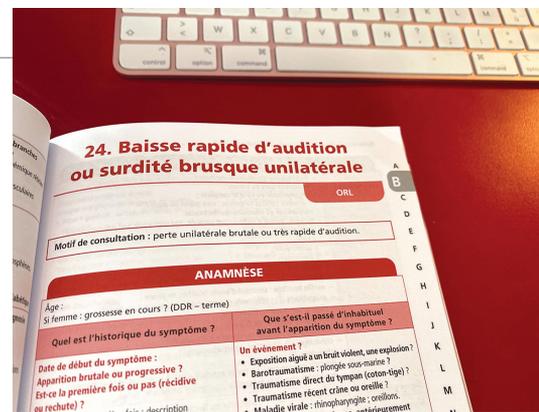
Téléconsultation: de l'interrogatoire à la décision clinique est le premier livre qui propose **150 fiches classées par ordre alphabétique** dont la clé d'entrée est le **symptôme motivant la consultation médicale**. De l'acouphène aux vomissements, l'objectif de chaque fiche est de détailler l'interrogatoire médical indispensable face à ce symptôme.

Pour (ré)apprendre à (se) poser les bonnes questions et orienter au mieux les patients, chaque fiche présente la même structure systématique: anamnèse; analyse sémiologique; orientation médicale (selon les cas: urgence, consultation nécessaire pour un exa-

men clinique ou établissement d'un diagnostic et traitement) et étiologie.

Rédigé par deux médecins spécialistes de la télémédecine, cet ouvrage de 720 pages est trop lourd (934 grammes tout de même) pour le glisser en poche, mais il aidera tous les professionnels de santé pratiquant, de près ou de loin, la téléconsultation: les médecins, les infirmiers de pratique avancée (IPA), les infirmiers coordinateurs, mais également les médecins de ville souhaitant parfaire leur interrogatoire et les internes en médecine pendant leurs stages puis leur internat.

Bonus: plus de 70 ressources numériques incluses dans le livre, accessibles



À titre d'exemple, le cas clinique présenté dans ce numéro occupe pas moins de 5 pages de tableaux synthétiques.

via un code QR et via un lien court. Bien vu.

ISBN: 978-2-311-66396-9

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| 1. Acouphènes..... | 21 |
| 2. Acrosyndrome paroxystique..... | 25 |
| 3. Adénopathie superficielle isolée..... | 28 |
| 4. Agueusie..... | 33 |
| 5. Algie faciale..... | 37 |
| 6. Alopécie..... | 41 |
| 7. Amaigrissement..... | 46 |
| 8. Aménorrhée primaire..... | 50 |
| 9. Aménorrhée secondaire..... | 53 |
| 10. Anisocorie..... | 56 |
| 11. Anomalie cutanée : analyse sémiologique..... | 60 |
| 12. Anomalie cutanée au cours et décours d'une prise médicamenteuse..... | 66 |
| 13. Anomalies brutales de la vision Déformations – phosphènes – myiodésopsies – scotomes..... | 70 |

Table des symptômes par spécialités

Cardiologie

| | |
|---|-----|
| • Douleur thoracique aiguë | 296 |
| • Douleur thoracique chronique | 301 |
| • Dyspnée aiguë | 322 |
| • Hypertension artérielle | 402 |
| • Hypertension artérielle en cours de grossesse | 406 |
| • Œdèmes | 473 |

Gastroentérologie

| | |
|--|-----|
| • Ballonnements – aérophagie – météorisme | 134 |
| • Constipation aiguë et chronique | 158 |
| • Diarrhée aiguë | 186 |
| • Diarrhée chronique | 191 |
| • Douleurs abdominales aiguës | 202 |
| • Douleur abdominale aiguë en cours de grossesse | 207 |



La promesse
d'une belle
journée!



ozawade[®] (Pitolisant)

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



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

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

¹ Resume des Caracteristiques Produit OZAWADE 09-2023

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

* SDE = Somnolence diurne excessive

SAHOS = Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructive du Sommeil

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Ozawade 4,5 mg, comprimés pelliculés. Ozawade 18 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Ozawade 4,5 mg : Chaque comprimé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant. Ozawade 18 mg : Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Ozawade 4,5 mg : Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 3,7 mm de diamètre, marqué « 5 » sur une face. Ozawade 18 mg : Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) ou ne tolérant pas ce traitement. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement doit être initié par un médecin spécialiste du SAHOS et des risques cardiovasculaires. Le SAHOS doit être réévalué annuellement. Ozawade n'est pas un traitement de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients présentant un SAHOS. Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu ou régulièrement reproposé chez les patients n'ayant pas toléré le traitement primaire. **Posologie :** Ozawade doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 18 mg/jour : 1ère semaine : posologie initiale de 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour. 2ème semaine : la posologie peut être augmentée à 9 mg (2 comprimés à 4,5 mg) par jour. 3ème semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg (1 comprimé à 18 mg) par jour ou diminuée à 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour. La dose peut ensuite être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) à tout moment ou augmentée (jusqu'à 18 mg par jour) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient. La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner et avant midi. **Maintien de l'efficacité :** Les données d'efficacité à long terme étant limitées (voir rubrique 5.1 du RCP), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin. **Populations particulières :** **Patients âgés :** les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle. Des cas d'insomnie ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patients âgés et la posologie doit être ajustée en conséquence (voir rubrique Effets indésirables). **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la période de titration doit être de deux semaines au lieu d'une après l'initiation du traitement, en raison de la demi-vie attendue plus longue et de l'exposition plus élevée. Un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée pourrait éventuellement être envisagé en fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance (voir rubrique 5.2 du RCP). Le pitolisant est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique Contre-indications). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Ozawade chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Il n'est pas justifié d'utiliser Ozawade dans la population pédiatrique. **Phénotype des métaboliseurs du CYP2D6 :** Par rapport aux métaboliseurs extensifs (normal) du CYP2D6, on observe chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 une plus grande exposition systémique (jusqu'à 3 fois) et chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 une exposition plus faible (de 0,8 fois). Aucune différence d'exposition systémique n'est observée entre les métaboliseurs extensifs (normal) et intermédiaires du CYP2D6. Le schéma de titration par palier devra tenir compte de cette exposition plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, et un ajustement posologique chez les patients dont le génotype du CYP2D6 est connu peut être envisagé en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle (voir rubrique 5.2 du RCP). De plus, aucune recommandation posologique ne peut actuellement être donnée pour les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 prenant un inducteur du CYP3A, car la pharmacocinétique est actuellement inconnue dans cette sous-population. **Mode d'administration :** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de tolérance : les effets indésirables les plus fréquents rapportés sont les suivants : Céphalées 12,4%, insomnie (tous types) 8,9%, nausées 3,3%, douleur abdominale 2,8%, anxiété 2,2%, vertiges 1,7%, diarrhées 1,0%. **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des études cliniques conduites avec le pitolisant. Ils sont listés selon les termes préférentiels MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Infections and infections :** Peu fréquent : herpès zoster, infection virale des voies respiratoires supérieures. **Affections du sang et du système lymphatique :** Peu fréquent : augmentation de l'alanine amino transférase, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la pression sanguine, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : intolérance à l'alcool, augmentation de l'appétit, hypoglycémie, diminution du poids, augmentation du poids. **Affections psychiatriques :** Fréquent : insomnie (tous types), troubles de l'anxiété, troubles du sommeil. Peu fréquent : excitation confusionnelle, humeur dépressive et troubles dépressifs, peur, irritabilité, troubles de la nervosité, troubles de la libido, réaction de panique, syndrome de sevrage. **Affections du système nerveux :** Très fréquent : céphalées. Peu fréquent : trouble du rythme circadien du sommeil, étourdissements, dysgueusie, hyperactivité psychomotrice, migraine, paralysie du sommeil, hypotonie. **Affections oculaires :** Peu fréquent : œil sec, photopisie. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Fréquent : vertiges. Peu fréquent : acouphènes. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, palpitations, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, électrocardiogramme QT prolongé, augmentation du rythme cardiaque. **Affections vasculaires :** Fréquent : hypertension. Peu fréquent : bouffées de chaleur. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bâillement, toux, dyspnée nocturne. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : nausées/vomissements, douleur abdominale et gêne abdominale, diarrhée. Peu fréquent : constipation, bouche sèche, entérocrite, selles décolorées, troubles gastro-intestinaux, odeur de l'haleine, flatulence, hémorragie rectale, hypersécrétion salivaire. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : éruption, hyperhidrose, prurit, érythème, sueurs froides, sueurs nocturnes, dermatite solaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Peu fréquent : inconfort des membres, spasmes musculaires, myalgies, arthralgies, tendinite. **Affections rénales et urinaires :** Peu fréquent : pollakiurie. **Troubles généraux et conditions du site d'administration :** Fréquent : douleur et inconfort. Peu fréquent : asthénie, pyrexie, soif. **Description de certains effets indésirables : Céphalée et insomnie :** Au cours des études cliniques dans l'indication du SAHOS, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (12,4% et 8,9%) plus fréquemment chez les femmes (maux de tête et insomnie) et chez les personnes âgées (insomnie). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (voir rubrique 4.2 du RCP). La posologie doit être adaptée en conséquence. **Troubles gastriques :** Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5% des patients recevant du pitolisant. Des taux plus élevés de nausées ont été rapportés chez les femmes. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié. **Patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) faible/normal (< 25) :** Des céphalées, insomnies, nausées et anxiété ont été rapportées en plus grand nombre chez les patients avec un IMC (indice de masse corporelle) faible ou normal. La posologie doit être adaptée en conséquence. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bioprotect Pharma, 9, rue Rameau, 75002 Paris, France. Tél : +33 (0)1 47 03 66 33 – Fax : +33 (0)1 47 03 66 30 – e-mail : contact@bioprojet.com. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1546/001 (4,5 mg-30 cpr.) – EU/1/21/1546/002 (18 mg-30 cpr.) – EU/1/21/1546/003 (18 mg-90 cpr.) – EU/1/21/1546/004 (4,5 mg-90 cpr.). **MODE DE DÉLIVRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 16 décembre 2022. Version 09/2023

CAS CLINIQUE



Une gastroscopie presque normale

Une femme de 70 ans se présente spontanément à la consultation de médecine interne pour mise au point d'une anémie ferriprive sans extériorisation dont le bilan préliminaire est non contributif.

L'anémie spontanée fait état d'une altération d'état général depuis quelques mois. La patiente se plaint de fatigue, tachycardie, dyspnée d'effort, perte d'appétit et dyspepsie. À l'anamnèse systématisée, il n'y a aucun signe d'extériorisation. Présence d'une pesanteur rétrosternale après les repas, ballonnement de longue date. Les selles sont décrites normales, la constipation habituelle s'est récemment améliorée, avec des selles plus molles.

Une immunohistochimie est réalisée, révélant la présence d'une lymphocytose intraépithéliale significative atteignant 40% de lymphocytes CD8+ intraépithéliaux et concluant en une entérite lymphocytaire.

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



Les antécédents sont faits notamment d'une fibromyalgie (depuis 3 ans), carence martiale depuis au moins 2021, insuffisance rénale (IR) aiguë sur gastro-entérite l'année précédente, résection de polypes intestinaux (2018), hypertension depuis > 10 ans, toux sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Le traitement habituel est fait d'oméprazole 20 mg au long cours, changé récemment pour le lansoprazole 15 mg, olmésartan/amlopipine 40/5 mg et rosuvastatine/ézétémibe 10/10mg.

Une semaine avant la consultation, la biologie montrait une hémoglobine (Hb) à 7,9 g/dl, volume globulaire 83 μ m³, ferritine effondrée à 1 μ g/l, pas d'hyperréticulocytose, pas de déficit en vitamines B9/B12. IR chronique (MDRD2 calculé à 52 ml/min/1,73 m²) sans trouble ionique, absence de syndrome inflammatoire aigu, euthyroïdie. Le médecin traitant adresse la patiente aux Urgences pour administration parentérale de fer, mais ne prévoit aucune exploration, car une gastro-colonoscopie réputée normale hormis la présence de quelques diverticules coliques gauches, avait été réalisée 20 mois plus tôt (pas de biopsie).

À l'examen clinique, la PA est à 140/75 mmHg, la FC régulière à 76 bpm. L'auscultation est normale. Absence

d'œdème aux membres inférieurs. L'abdomen est souple. La palpation éveille une douleur de la fosse iliaque gauche non reproductible et une douleur épigastrique. Le transit est présent.

Bien qu'il existe manifestement une carence martiale, devant un volume globulaire non strictement microcytaire, une IR chronique sévère est exclue par analyse des urines de 24 h (GFR mesuré à 73 ml/min/1,73 m²) et la biologie est contrôlée: l'Hb est à 8,9 g/dl, le volume globulaire à 81,4 μ m³, hyperréticulocytose à 155.000/mm³. Il n'y a pas d'inflammation aiguë. La ferritinémie est remontée à 355,4 μ g/l.

Un scanner abdominal et des fécatests sont prescrits, ces derniers se révèlent négatifs sur 2 prélèvements, douteux sur le 3^e. Le scanner décrira une appendagite épiploïque à la face antérolatérale du côlon descendant, quelques diverticules sigmoïdiens non compliqués et un hémangiome connu du lobe hépatique droit.

Deux semaines plus tard, la patiente se sent vraiment très faible. Elle a présence des vomissements répétitifs et des diarrhées «explosives» avec selles décrites plus foncées sans être noires; la gêne épigastrique s'est majorée. Elle est adressée aux Urgences pour contrôle de l'Hb qui est stable à 8,7 g/dl. La CRP est à 43 mg/l. Une gastroscopie est ré-

alisée le lendemain. L'aspect macroscopique est normal à tous les niveaux hormis un érythème muqueux de l'antré. Le gastro-entérologue ne souhaite pas contrôler la colonoscopie. Il préconise un suivi et envisage un entéroscanner voire une vidéocapsule uniquement en cas de récurrence de l'anémie.

Les résultats anatomopathologiques des biopsies étagées montreront un aspect normal au niveau de l'œsophage et du fundus. La biopsie antrale indiquera une gastrite antro-fundique chronique avec cryptes focalement régénératives, présence d'une faible quantité d'éléments lymphoplasmocytaires dans la lamina propria, sans polynucléaires neutrophiles et métaplasie intestinale focale. La biopsie du 2^e duodénum décrit une légère duodénite chronique et des cryptes régénératives. Une immunohistochimie est réalisée sur ce prélèvement, révélant la présence d'une lymphocytose intra-épithéliale significative atteignant 40% de lymphocytes CD8+ intra-épithéliaux et concluant en une entérite lymphocytaire. Confirmation immunohistochimique de l'absence d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Devant les différents symptômes aigus et chroniques, le diagnostic différentiel de la lymphocytose duodénale (LD) est exploré. Une infection entérique aiguë ne peut être écartée, mais ne peut tout expliquer; la gastrite à *H. pylori* a été exclue. Le dosage des anticorps anti-transglutaminase (AATG2) rentrera négatif et celui des IgA totales normal. La patiente étant traitée par olmésartan et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) depuis plusieurs années, le 1^{er} est suspendu et un sevrage du second est débuté.

Sur le plan clinique, amélioration rapide de la dyspepsie, absence de récurrence de diarrhée, amélioration de l'état général. À 3 semaines, le contrôle d'Hb est à 10,8 g/dl. Le suivi actuel ne permet pas de confirmer avec certitude l'origine de la carence martiale, mais l'hypothèse d'une malabsorption de fer sur entéropathie d'origine médicamenteuse ne peut toutefois être formellement exclue. ■

Relaxine

Extrait de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) 500 mg

Endormissement^{1,2,3}
Sommeil^{1,3}
Nervosité et anxiété³

30 comprimés pelliculés

Prix public : € 12,25

N° national : 0243687



RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Relaxine, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Extrait hydroalcoolique (36.3% V/V) séché de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) (2.25 – 3.6.1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimés pelliculés. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1.**

Indications thérapeutiques : Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. **Population pédiatrique :** Relaxine ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration. Voie orale. **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du lactose, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. Population pédiatrique : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. Etudes d'interaction : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement Grossesse et Allaitement : On ne dispose pas de données suffisantes pour garantir une sécurité absolue pendant la grossesse ou l'allaitement. Fertilité : Sans objet. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Relaxine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut aussi provoquer une certaine somnolence pendant la journée. Si cet effet se manifeste, ne pas conduire de voiture ni manipuler des machines dangereuses.

4.8. Effets indésirables : Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **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. Site internet: www.notifierunefetindesirable.be et e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpv@chru-nancy.fr; Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax :

(+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615. **4.9. Surdosage :** Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **5.1. Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques :** On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique :** Données non fournies. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients :** Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités :** Sans objet. **6.3. Durée de conservation :** 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons), 30 et 60 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). **6.6. Précautions particulières d'élimination :** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : info@trenker.be **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AU LUXEMBOURG :** 1997120903. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. MODE DE DÉLIVRANCE :** Délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

1. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis L.*) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;17: 65-71.

2. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze J, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:47-53.

3. Reynaert C, Janne P, Van Moffaert M. Intérêt de la Relaxine dans les indications d'anxiété et de troubles du sommeil: Une étude ouverte prospective dans le cadre de la médecine générale. Université Catholique de Louvain et Université Gent (1994).

Passion for
family health

Trenker
laboratoires



A. Entéropathie associée aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA)

Cette entité, décrite depuis 2012, est une affection rare qui doit être envisagée chez les patients prenant de l'olmésartan ou un autre ARA et présentant une diarrhée chronique inexplicée voire d'autres symptômes digestifs atypiques. La présentation clinique peut être sévère, 95% des cas publiés ayant nécessité une hospitalisation, ce qui peut conduire à un biais de sélection pour les cas les plus graves.

Une récente revue systématique fait état de symptômes d'apparition aiguë dans 10,4% des cas, comprenant diarrhée (96,7%), anémie (68,9%), douleurs abdominales (60,4%), dyspepsie (56,6%), justifiant une hospitalisation dans 94,9% des cas. On trouve aussi la perte de poids, la fatigue, les nausées et vomissements et le ballonnement. Ils apparaissent le plus souvent après des mois, voire des années d'exposition.

Si le syndrome de malabsorption par atteinte du grêle est typique, le duodénum étant généralement le segment le plus affecté, d'autres sites tels que l'estomac et le côlon peuvent être touchés. L'atrophie villositaire (AV) était présente chez 89% des patients et pouvait toucher l'ensemble du tractus digestif (TD), mais l'architecture épithéliale pouvait aussi être normale. Dans 95,2% des cas, les lymphocytes intraépithéliaux (LIE) étaient augmentés. Dans le sous-groupe des patients sans AV duodénale,

les symptômes étaient similaires (apparition aiguë 10,5%, diarrhée 73,7%, dyspepsie 66,7%, anémie 50%, hospitalisation 100%) et l'histologie montrait une duodénite lymphocytaire.

L'imagerie et l'endoscopie ne révèlent généralement aucune anomalie.

Le pronostic est excellent avec une résolution complète des symptômes quelques jours après l'arrêt du traitement et normalisation des modifications de la muqueuse en moins de 2 mois chez presque tous les patients.

L'olmésartan est le plus souvent impliqué, mais des modifications de la muqueuse de l'ensemble du TD ont été rapportées sous valsartan, telmisartan, irbésartan et losartan.

Le mécanisme est mal connu; une dérégulation de l'immunité à médiation cellulaire est une hypothèse pathogénique.

Le mécanisme est mal connu; une dérégulation de l'immunité à médiation cellulaire est une hypothèse pathogénique.

B. Les duodénites lymphocytaires

Les cellules immunitaires liées à la muqueuse digestive sont situées en majorité dans la lamina propria, mais certains lymphocytes se trouvent à l'intérieur même de l'épithélium, entre les entérocytes.

Les cellules immunitaires liées à la muqueuse digestive sont situées en majorité dans la lamina propria, mais certains lymphocytes se trouvent à l'intérieur même de l'épithélium, entre les entérocytes.

Ces lymphocytes (LIE) sont particulièrement importants, car ils sont les premiers à interagir avec les antigènes de la lumière digestive, qu'ils soient alimentaires ou microbiens. Dans le duodénum, la limite supérieure considérée normale est de 20-25 LIE/100 cellules épithéliales. Elle est plus élevée dans le jéjunum, passant à environ 40.

L'augmentation des LIE dans l'épithélium duodéal ou lymphocytose duodénales est de plus en plus fréquemment diagnostiquée. Le diagnostic est posé sur

biopsie lors de la réalisation d'une endoscopie digestive haute. Jusqu'à 7% des patients, dont l'aspect macroscopique est normal, peuvent présenter une LD. Différentes pathologies lui sont associées, mais l'étiologie reste méconnue/non recherchée dans de nombreux cas.

Les causes en sont multiples, incluant les réactions aux antigènes intraluminaux et les manifestations de maladies auto-immunes ou apparentées (Tableau 1).

I. Les entéropathies liées au gluten et à l'alimentation

La **maladie cœliaque** (MC) est une maladie auto-immune chronique multiviscérale affectant l'intestin grêle chez les personnes génétiquement prédisposées, précipitée par l'ingestion de gluten.

Un sous-groupe de MC est considéré comme une MC «potentielle», car il présente une muqueuse intestinale architecturalement normale, mais une sérologie spécifique positive ainsi qu'une positivité HLA-DQ2 et/ou -DQ8.

La forme typique se présente par une malabsorption sur diarrhée stéatorrhéique, perte de poids ou retard de croissance, mais la MC peut se présenter de façon plus subtile, par une anémie ferriprive (typique) ou macrocytaire, des symptômes abdominaux vagues, une œsophagite de reflux ou à éosinophiles, une fatigue, une neuropathie, une ataxie, une dermatite herpétiforme, une dépression, une ostéoporose...

La réponse immunitaire aboutit à la production d'Ac spécifiques et engendre une atrophie villositaire duodénojunale. Les AATG2 sont les plus sensibles alors que les IgA anti-endomysium (AAE) sont les plus spécifiques. De 11 à 16% des patients avec LD ont des AATG2 et des AAE et 1/3 sont porteurs de l'allèle associé à la MC, ce qui en fait la cause la plus fréquente de LD.

La négativité des sérologies n'exclut pas le diagnostic, notamment en présence d'un déficit en IgA, si le patient suit un régime sans gluten ou en cas de lésions minimes de type Marsh I.

TABLEAU 1 - Causes/associations des lymphocytoses duodénales

| |
|---|
| Maladie cœliaque et intolérance au gluten (sensibilité au gluten non cœliaque) Allergie au blé |
| Hypersensibilité/allergie aux autres protéines alimentaire (céréales sans gluten, lait de vache, soja, poisson, œufs, poulet...) |
| Infections du tractus digestif: - <i>H. pylori</i> - <i>Giardia lamblia</i> - <i>Cryptosporidium</i> - Sprue tropicale - Entérite virale |
| Prolifération bactérienne, syndrome de l'anse aveugle |
| Médicaments |
| Maladie auto-immune |
| Déficit immunitaire |
| MICI |
| Colite microscopique (lymphocytaire, collagène) |
| Ulcère gastro-duodéal |
| Réaction du greffon contre l'hôte |
| Lymphome intestinal préinfiltrant à cellules T |
| Idiopathique (dont le syndrome du côlon irritable) |

TABLEAU 2 - Classification de Marsh modifiée

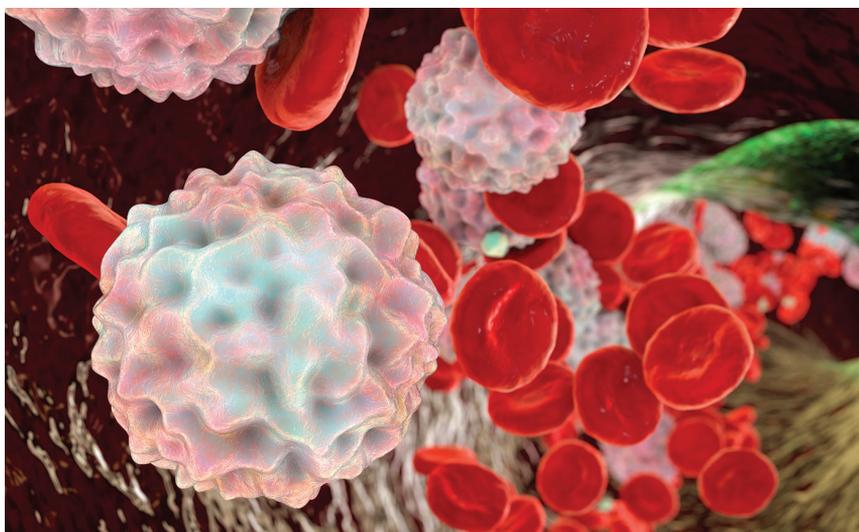
| | |
|-----|---|
| 0 | Muqueuse normale |
| I | Entérite lymphocytaire isolée |
| II | Entérite lymphocytaire avec hyperplasie des cryptes, sans atrophie villositaire |
| III | Atrophie villositaire partielle (A), subtotala (B) ou totale (C) |

Chez les patients atteints de MC ne s'améliorant pas malgré un régime sans gluten prolongé et bien conduit, le diagnostic de MC réfractaire de type 2 doit être envisagé. Il s'agit d'une lésion précurseur du lymphome à cellules T asso-

cié à l'entéropathie. La muqueuse grêle est peu ou non atrophique en présence d'une LD (population clonale de LIE avec phénotype anormal).

La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) est une affection caractérisée par des symptômes de type syndrome du côlon irritable et des manifestations extra-intestinales, survenant quelques heures ou quelques jours après l'ingestion de gluten, s'améliorant rapidement avec le régime d'éviction et rechutant après sa réintroduction. Le diagnostic ne peut être posé qu'après exclusion d'une MC et d'une allergie au blé (le patient devant toujours consommer du gluten). Dans les biopsies du grêle architecturalement normal avec LD, la prévalence de SGNC pourrait être de 9 à 40%.

La sprue tropicale concerne les patients qui ont vécu, même transitoirement, dans les régions tropicales et se manifeste par une diarrhée aiguë ou chronique avec malabsorption. Son étiologie serait infectieuse (l'agent responsable n'étant pas identifié) avec une contribution de facteurs environnementaux.



Enfin, la LD peut se rencontrer dans les **allergies alimentaires**, médiées ou non par les IgE, notamment l'allergie au blé, mais aussi aux autres protéines alimentaires (lait de vache, soja, poisson, œufs, riz, poulet...). Il n'y a pas d'AATG et d'AAE. Les symptômes peuvent être immédiats ou différés après l'ingestion (ballonnements, douleurs abdominales, diarrhée et/ou constipation, céphalées, fatigue et anémie). Les villosités sont altérées à des degrés variables; outre la LD, on peut parfois observer une hyperplasie des cryptes ou une augmentation des éosinophiles.

2. Les infections

Dans 6 à 14% des cas, la LD est associée à une **gastrite à *H. pylori***. Les LIE augmentés sont distribués de façon

hétérogène dans le duodénum proximal. Lorsque *H. pylori* est éradiqué, la LD disparaît chez une partie des patients.

La **sprue tropicale** concerne les patients qui ont vécu, même transitoirement, dans les régions tropicales et se manifeste par une diarrhée aiguë ou chronique avec malabsorption. Son étiologie serait infectieuse (l'agent responsable n'étant pas identifié) avec une contribution de facteurs environnementaux. Sur le plan histologique, elle peut se traduire par une augmentation des LIE dans des villosités d'aspect par ailleurs normal aux premiers stades. À mesure que la maladie progresse, la hauteur des villosités diminue et elles peuvent s'atrophier. L'histopathologie est similaire à celle de la MC, mais l'atteinte iléale est

The advertisement features a grid background. At the top center is the VERTEX logo, a purple triangle above the word 'VERTEX'. Below it, the words 'SCIENTIFIC INNOVATION' are written in large, bold, multi-colored letters. Underneath, the text reads 'to create transformative medicines. to treat people with serious diseases.' On the right side, there is a photograph of a scientist in a white lab coat and safety glasses looking through a microscope. The website 'vrtx.com' is printed in the bottom right corner of the image area.

La LD est de plus en plus souvent diagnostiquée; ses causes sont multiples et, dans 2/3 des cas, une association connue peut être trouvée par les investigations, la principale étant l'entéropathie liée au gluten.

sévère. L'hyperéosinophilie locale est un indice diagnostique dans le contexte.

Les infections parasitaires telles que la **giardiase** et la **cryptosporidiase** peuvent être associées à une LD. L'éosinophilie est commune, mais non spécifique. L'examen attentif des biopsies permettra souvent de détecter le parasite.

Les **entérites virales** peuvent également augmenter le compte des LIE, généralement en association avec un certain degré d'AV.

La **prolifération bactérienne** (hypochlorhydrie gastrique, trouble de la motilité intestinale, syndrome de l'anse borgne) peut être associée à une LD en l'absence d'AV. On y pensera en présence de diverticules, de sténose ou d'anastomose intestinale, de neuropathie diabétique, de pancréatite chronique... qui peuvent favoriser la stagnation ou la recirculation du contenu intestinal.

3. Les médicaments

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ont souvent été associés à une LD (14-29, 5% des cas). Les LIE sont élevés chez 20% des patients sous **inhibiteurs de la pompe à proton**. Cela pourrait être dû à une prolifération bactérienne secondaire à l'hypochlorhydrie induite, mais cela n'a pas été confirmé. N'oublions pas les **ARA** dont il est question plus haut.

4. Les maladies auto-immunes et dysrégulations immunitaires

Différentes **maladies auto-immunes** sont associées à une augmentation des LIE duodénaux et à des degrés divers d'AV: thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé...

La LD est aussi associée aux **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**. Dans la maladie de Crohn, il a été montré que la LD peut être observée simultanément à une maladie active ou la précéder.

Une augmentation des LIE est fréquente chez les patients souffrant d'**hypogammaglobulinémie** (déficit en IgA, déficit immunitaire variable commun). L'AV peut être légère et le nombre de plasmocytes réduit; on peut voir une apoptose glandulaire et la formation de follicules lymphoïdes. Les infections parasitaires ne sont pas rares chez ces patients (giardiase).

L'entéropathie auto-immune, maladie très rare survenant essentiellement dans les premiers mois de la vie ou chez le jeune enfant, est caractérisée par une diarrhée aqueuse sévère, prolongée et réfractaire avec malabsorption, malnutrition et retard de croissance ne répondant pas aux adaptations alimentaires.

Elle peut faire partie d'un syndrome systémique complexe. L'histopathologie grêle montre différents degrés d'AV, d'infiltrats lymphoplasmocytaires de la lamina propria et d'hyperplasie des cryptes. Lors du diagnostic précoce, on peut voir une LD avec architecture villositaire préservée.

Le nombre de LIE peut être important dans la **maladie du greffon contre l'hôte**. Le diagnostic étiologique de la LD est posé devant une apoptose des cellules épithéliales et des perturbations architecturales dans ce contexte particulier.

5. LD sans diagnostic étiologique

Elle concerne entre 7 et 34% des patients, dont certains répondent aux critères cliniques du syndrome de l'intestin irritable.

Conclusions

Les ARA, surtout l'olmésartan, peuvent être associés à une diarrhée chronique sévère apparaissant plusieurs mois voire plusieurs années après le début du traitement. Le pronostic s'avère excellent une fois ce dernier interrompu.

On ne peut exclure que des formes digestives légères soient associées à des lésions histologiques minimales telles que la LD isolée.

La LD est de plus en plus souvent diagnostiquée; ses causes sont multiples et, dans 2/3 des cas, une association connue peut être trouvée par les investigations, la principale étant l'entéropathie liée au gluten. Cependant, d'autres diagnostics doivent être évoqués, notamment une infection digestive ou l'usage de certains médicaments. ■

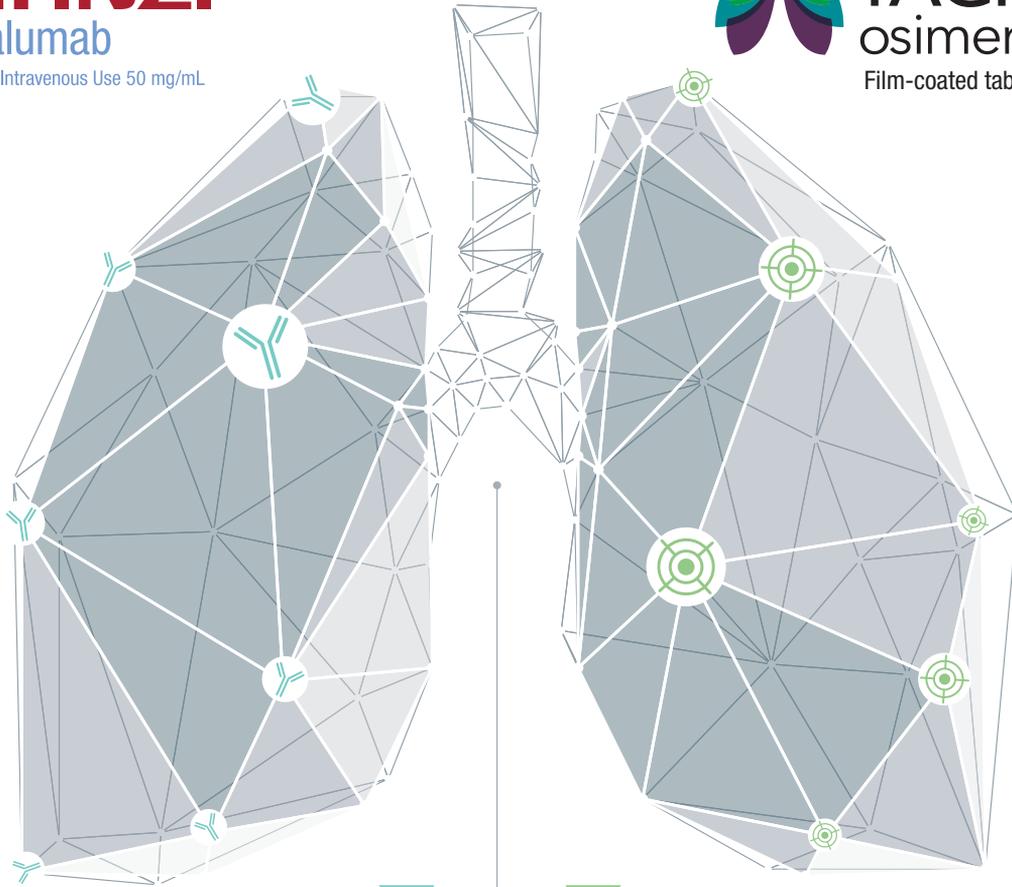
Références:

1. Dias E, et al. Olmesartan-associated enteropathy: heterogeneity of involvement along gastrointestinal tract. *Porto Biomed J.* 2020 Sep 16;5(5):e079. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000079. PMID: 33.195.870; PMID: PMC7657573.
2. Schieppati A, et al. Systematic review: Clinical phenotypes, histopathological features and prognosis of enteropathy due to angiotensin II receptor blockers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Jan 7. doi: 10.1111/apt.17855. Epub ahead of print. PMID: 38.185.985.
3. Aziz, I., et al. (2010), A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 32: 1392-1397. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04477.x>
4. Volta U, et al. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med.* 2014 May 23;12:85. doi: 10.1186/1741-7015-12-85. PMID: 24.885.375; PMID: PMC4053283.
5. Al-Toma A, et al. Lignes directrices de la Société européenne pour l'étude de la maladie cœliaque (ESSCD) sur la maladie cœliaque et d'autres troubles liés au gluten. *Journal européen uni de gastroentérologie.* 2019;7 (5): 583-613. est ce que je: 10.1177/2.050.640.619.844.125

AstraZeneca TRANSFORMING LUNG CANCER CARE

 **IMFINZI™**
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

 **TAGRISSO®**
osimertinib
Film-coated tablets 40mg & 80mg



EXTENSIVE STAGE SCLC
CASPIAN trial¹

UNRESECTABLE ST.III NSCLC
PACIFIC trial²

RESECTABLE EGFRm NSCLC
ADAURA trial³

ADVANCED EGFRm NSCLC
FLAURA trial⁴



AstraZeneca 

1. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN Investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939. 2. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray EJ, et al. 5-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *J Clin Oncol*. 2022; 40(12):1301-1311. 3. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2027071. 4. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.

EGFRm: Epidermal growth factor receptor mutation. NSCLC: non-small cell lung cancer. SCLC: small cell lung cancer.



La Coquillade

Envie d'être accueillis dans une belle maison, de goûter les délices culinaires de trois restaurants dirigés par le nouveau chef Pierre Marty, de profiter des soins relaxants d'un Spa de 2.000 m², de découvrir les saveurs des vins d'Aureto? Nous avons trouvé un endroit idéal au cœur de la Provence.

Surplombant une colline, ce village enchanteur se pare de vignes et d'oliviers, berçant les sens avec le chant des cigales, les fragrances de lavande et de pins, et l'air méditerranéen. C'est un lieu où la joie des papilles rencontre l'harmonie. Cet hôtel spa est bien plus qu'un rêve : c'est un pur bonheur sous le ciel azuréen.

Un luxe respectueux

Depuis sa création en 2008, La Coquillade a toujours placé l'environnement au cœur de ses préoccupations. Cet engagement se traduit dans un concept global, alliant architecture et écologie, résultant de l'implication personnelle des propriétaires pour minimiser l'impact sur la nature.

Niché au cœur du Parc Naturel Régional du Luberon, ce domaine s'engage pleinement à respecter la charte du Parc, œuvrant ainsi pour la préservation des ressources naturelles, du patrimoine et du territoire.

Le Luberon, le meilleur de la Provence

La Provence et le Luberon dévoilent leurs trésors, aisément accessibles depuis La Coquillade. Explorez les vastes espaces, empruntez la route des châteaux, et imprégnez-vous de la garrigue entre champs de lavande et oliviers. Les plus beaux villages de France dévoilent la richesse du patrimoine provençal.

La Provence et le Luberon dévoilent leurs trésors, aisément accessibles depuis La Coquillade.



À Ménerbes, les fières demeures, à Gordes, l'harmonie minérale, au château de Lourmarin, aux antiquités de L'Isle-sur-la-Sorgue... En voiture, à vélo ou en montgolfière, la Provence dévoile tout son charme.

Les chambres et suites de La Coquillade, estampillées Relais & Châteaux, ouvrent les portes d'un domaine 5 étoiles à Gargas, au cœur du Luberon. Dans ce havre de paix composé de 21 chambres de charme, 33 suites, 15 suites d'exception incarnent la douceur et l'élégance dans un esprit provençal unique et intemporel. Hiver comme été, au cœur d'un paysage préservé, savourez le luxe, le calme et la volupté.

Une cuisine classique revisitée: le restaurant Avelan

Fort d'une expérience de 14 ans en tant que disciple d'Alain Ducasse, le Chef Pierre Marty vous convie à une délicieuse exploration de son univers culinaire au fil d'une balade gustative. Retrouvez les délices des produits nobles et de saison, sublimes dans des plats étonnants et savamment assaisonnés. Les pâtisseries traditionnelles françaises se teignent d'une touche provençale, fusionnées dans une expérience sensorielle modernisée, aux accents de garrigue. Succombez au bonheur en croquant quelques bouchées des desserts conçus par Aurélien Trousse, chef

pâtissier médaillé aux Championnats de France du Dessert.

Vous avez également la possibilité de vous restaurer au restaurant Les Vignes et son jardin, ou le Cipressa, en fonction de vos préférences gastronomiques.

Niché au sein des douces collines du Parc Naturel Régional du Luberon, Coquillade Provence s'érige en un écrin de raffinement 5 étoiles au cœur d'un panorama infini de vignes et de lavande.

L'histoire de vos vacances s'écrira avec une beauté sans cesse renouvelée dans ce luxueux havre de paix provençal. ■





Concert

Keen'V

Il devait n'être qu'un Phenom'N d'été, pourtant, 15 ans après, il est toujours là. L'homme au Carpe Diem, tatoué sur sa main gauche, remonte sur scène pour fêter ses 15 ans! Pour lui, *la vie est belle*, tout lui sourit, avec ses textes parfois ange parfois démon. Une chose est sûre, ce saltimbanque qui a plutôt tendance à se laisser guider là où le vent le mène est dingue de la scène. Ce concert sera une vraie thérapie pour vous, entre nostalgie et nouveauté, de quoi vous faire rêver le temps d'une soirée retraçant ses 15 ans de succès. De «A l'horizontale» en passant par «J'aimerais trop», «Rien qu'une fois», «Tahiti» jusqu'à «Tu mentais», ses «bébés» comme il aime à les appeler, et qui lui sont précieux tel un diamant, seront chantés avec ferveur sur les scènes de France et d'ailleurs. Venez avec nous chanter et fêter cet Equilibre Tour qui vous laissera un souvenir impérissable.

Judi 7 mars 2024 au Chapito du Casino 2000. Tarif: 43 €.

Ouverture à 19 h. Concert à 20 h.

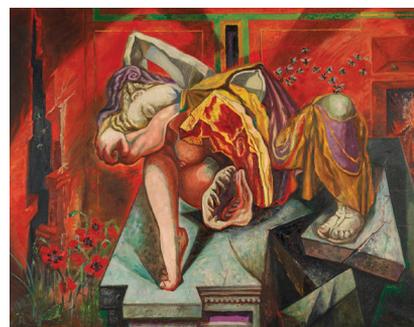
Concert

Mammal Hands Gift from the Trees

Enchanteur, léger et majestueux, c'est ainsi que se décrit Mammal Hands. Le trio anglais de Norwich, composé du saxophoniste Jordan Smart, du pianiste Nick Smart et du percussionniste Jesse Barrett, propose un son original et rafraîchissant, nourri d'influences diverses. Mammal Hands puise dans son amour de la musique électronique, de la musique classique contemporaine, de la musique folklorique et du jazz. Les lignes mélodiques des frères Jordan et Nick Smart associées aux motifs rythmiques de leur ami d'enfance Jesse Barrett restent inimitables. Les compositions évoluent du minimalisme au grandiloquent, et le groupe prend son temps pour entraîner l'auditeur dans un nouveau monde.

Le cinquième album de Mammal Hands, «Gift from the Trees», offre un nouveau regard sur la musique du trio. L'album est sorti sous le label de Matthew Halsall, Gondwana Records, qui détient également GoGo Penguin ou Portico Quartet, entre autres.

À l'Abbaye de Neimenter le mercredi 27 mars à 20 h. Tarif: 25 €.
neimenter.lu



Exposition

André Masson: Il n'y a pas de monde achevé

Engagé et sensible aux bouleversements de son siècle, qu'ils soient historiques ou intellectuels, André Masson (1896-1987) est l'un des plus grands peintres du XX^e siècle.

Sa présence non doctrinaire parmi les surréalistes, l'invention du dessin automatique et des tableaux de sable, ses complicités fructueuses avec les artistes et penseurs de son temps, l'influence de ses dessins et de ses toiles sur les débuts de l'expressionnisme abstrait américain, forment la part la plus connue d'une œuvre qui reste encore à lire dans la puissance de sa globalité.

Expo du 29 mars au 2 septembre 2024 au Centre Pompidou Metz.
centrepompidou-metz.fr



Act Fast, Now with XTANDI™ in mHSPC*¹⁻³

 **Xtandi**
enzalutamide

ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Xtandi - 40 mg film-coated tablets
Xtandi - 80 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated
tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list
of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet. Xtandi - 40 mg film-coated tablets Yellow round - film-
coated tablets, debossed with E 40. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Yellow oval - film-coated tablets, debossed with E 80. **4. CLINICAL
PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Xtandi is indicated for: - the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate
cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1), - the treatment of adult men with high-risk non-metastatic
castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly
symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1), - the treatment of
adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy. **4.2 Posology and method of administration**
Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer.
Posology: The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets) or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily
dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not
surgically castrated. If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time.
If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a >
Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to < Grade 2, then resumed
at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted. **Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors** The concomitant use of strong
CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should
be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to
the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5). **Elderly** No dose adjustment is necessary for elderly patients (see
sections 5.1 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-
Pugh Class A, B or C, respectively). An increased half-life of enzalutamide has however been observed in patients with severe hepatic impairment
(see sections 4.4 and 5.2). **Renal impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see
section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4). **Paediatric population** There
is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with CRPC and mHSPC. **Method of
administration** Xtandi is for oral use. The film-coated tablets should not be cut, crushed or chewed but should be swallowed whole with water, and
can be taken with or without food. **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section
6.1. Women who are or may become pregnant (see sections 4.6 and 6.6). **4.4 Special warnings and precautions for use** Risk of seizure Use
of enzalutamide has been associated with seizure (see section 4.8). The decision to continue treatment in patients who develop seizures should be
taken case by case. **Posterior reversible encephalopathy syndrome** There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome
(PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving
symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated
hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi
in patients who develop PRES is recommended. **Second Primary Malignancies** Cases of second primary malignancies have been reported in
patients treated with enzalutamide in clinical studies. In phase 3 clinical studies, the most frequently reported events in enzalutamide treated
patients, and greater than placebo, were bladder cancer (0.3%), adenocarcinoma of the colon (0.2%), transitional cell carcinoma (0.2%) and
bladder transitional cell carcinoma (0.1%). Patients should be advised to promptly seek the attention of their physician if they notice signs of
gastrointestinal bleeding, macroscopic haematuria, or other symptoms such as dysuria or urinary urgency develop during treatment with
enzalutamide. **Concomitant use with other medicinal products** Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many
commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when
initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising
enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose
adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations. Co-administration with warfarin and coumarin-
like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or
acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5). **Renal impairment** Caution is
required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. **Severe hepatic impairment** An
increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution.
The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the
time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. **Recent
cardiovascular disease** The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the
past 3 months), New York Heart Association Class (NYHA) 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 SMOs of 'Convulsions' including convulsion, grand mal convulsion,
complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death. ‡ As
evaluated by narrow SMOs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least
two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarction, acute myocardial
infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. † Includes all preferred terms
with the word 'fracture' in the index. 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-OL-0403 (UPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (wherein 1.6% had a
history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months.
The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that
enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. **Ischemic Heart Disease** In randomised
placebo-controlled clinical studies, ischemic heart disease occurred in 3.9% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.5% patients
treated with placebo plus ADT. Fifteen (0.4%) patients treated with enzalutamide and 2 (0.1%) patients treated with placebo had an ischemic heart disease
event that led to death. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is
important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected
adverse reactions via the national reporting system. **Belgium/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/Agence
fédérale des médicaments et des produits de santé Afdeling Vigilantie / Division Vigilance Galieelaan/ Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL/BRUXELLES
Postbus/ Boîte Postale 97 1000 BRUSSEL/BRUXELLES Madou Website/Site internet: www.ecri.be/verknijking/melden.be www.notifierunef.be
e-mail: adr@agg.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. Syllusweg 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.

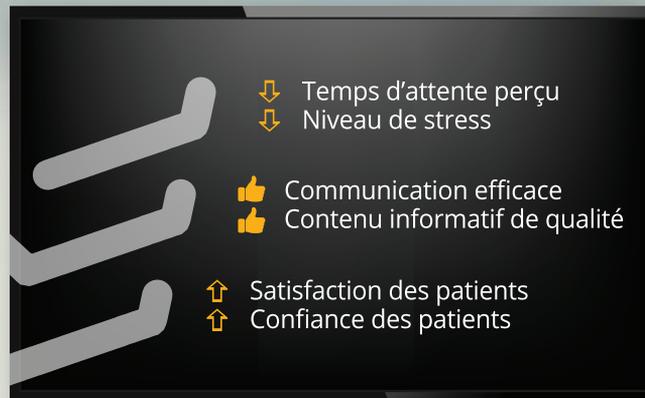
2. Armstrong AJ et al. 2022. J Clin Oncol 2022 May 20;40(15):1616-1622.

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. Syllusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.

 **astellas**
ONCOLOGY



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

Contenu éditorial exclusif et fiable
Personnalisé pour votre cabinet

Découvrez
notre offre
exclusive à
durée limitée
à la page 10!



Février 2024

Mercredi 21 février de 16h00 à 19h15
JOURNÉE D'ÉTHIQUE 2024

Thème: Prendre soin de la fin de vie à l'hôpital
Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg - Info: chl.lu

Mercredi 21 février de 13h00 à 14h00
LES SÉMINAIRES DU MERCREDI
À LA KANNERKLINIK

Thème: Inherited metabolic diseases in the precision medicine era
Orateur: Prof. Abdellah Tebani (Département de Biochimie Métabolique, Université de Rouen)
Lieu: CHL Salle au -I, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu

Mercredi 21 février de 12h30 à 14h30
WOMEN, POWER, AND CANCER

Orateur: Dr Isabelle Soerjomataram
Lieu: En ligne - Info: lih.lu

**Du jeudi 22 au samedi 24 février**
CONGRESS: EVOLUTIONARY ROOTS OF HUMAN BRAIN DISEASES

Lieu: Hôtel Légère, Parc d'activité Syrdall, 11 Rue Gabriel Lipmann, L-5365 Munsbach
Info: chl.lu

Samedi 24 février de 8h45 à 12h00
SANTÉ PLANÉTAIRE

Lieu: Visioconférence - Info: alformec.lu

Mardi 27 février de 17h00 à 18h00
LES MARDIS EN NEUROSCIENCE

Thème: Intérêt et efficacité de la robotique dans la rééducation à la marche chez le patient cérébrolésé
Orateur: Dr Juliette Samain (Médecin spécialiste en Médecine Physique et Réadaptation Rehazenter)

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

Mercredi 28 février de 13h00 à 14h00
LES SÉMINAIRES DU MERCREDI
À LA KANNERKLINIK

Thème: RSV - Clinique et vaccinations - Résultats au Luxembourg
Orateur: Dr Isabel De La Fuente
Lieu: CHL Salle au -I, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu



Mars 2024

Mercredi 6 mars de 13h00 à 14h00
LES SÉMINAIRES DU MERCREDI
À LA KANNERKLINIK

Thème: Anaphylaxie - Prise en charge
Orateur: Dr Françoise Morel
Lieu: CHL Salle au -I, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu

Mardi 12 mars
LET'S TALK ABOUT SEX! - PUBERTÉ ET ANATOMIE

Lieu: Planning Familial, 6-10 rue de la Fonderie, L-1531 Luxembourg - Info: cesas.lu

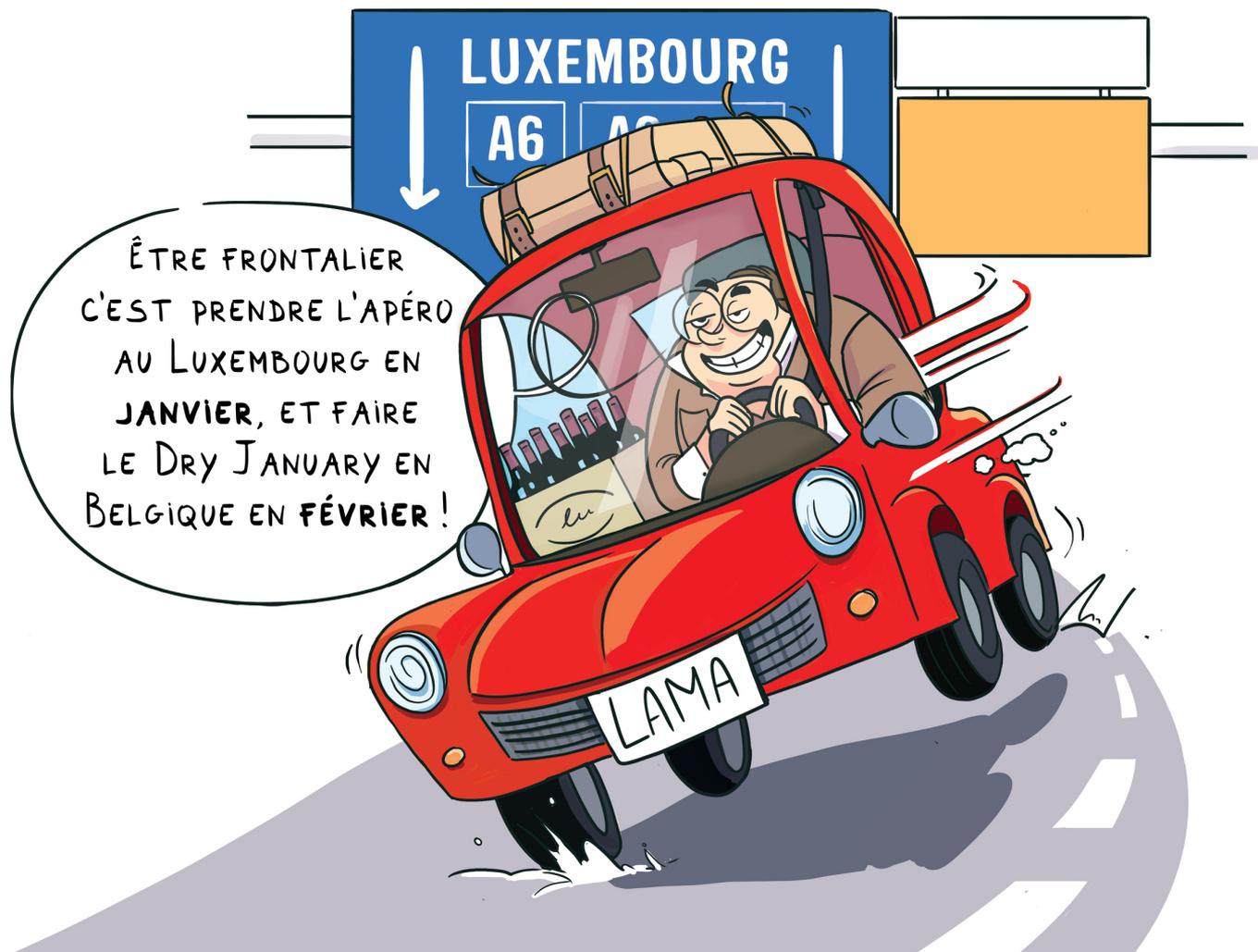
Mardi 12 mars de 17h00 à 18h00
LES MARDIS EN NEUROSCIENCE

Thème: Update on Gilles de la Tourette- Syndrom
Orateurs: Dr. med. Juan Carlos Baldermann (Universitätsklinikum Köln), Prof. Dr Nico Diederich
Lieu: CHL Salle RIA, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu

Mercredi 13 mars de 13h00 à 14h00
LES SÉMINAIRES DU MERCREDI
À LA KANNERKLINIK

Thème: Boiterie - Orthopédie pédiatrique pour le pédiatre
Orateur: Dr Romain Laurent
Lieu: CHL Salle au -I, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu

SOBER BUDDY CHALLENGE



Rédaction
redaction@semper.lu

Régie commerciale
sales@semper.lu

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.



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



DSB Communication s.a.
25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743
Editeur responsable: Dr Eric Mertens

www.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.

VEGF-A

ANG-2

Start with the Power of 2

Shift the paradigm in the treatment of nAMD and DME with DUAL PATHWAY INHIBITION

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnelles de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Vabysmo 120 mg/mL, solution injectable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Le faricimab est un anticorps humanisé produit en culture dans des cellules mammifères d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Un mL de solution contient 120 mg de faricimab. Chaque flacon contient 28,8 mg de faricimab dans une solution de 0,24 mL. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 mL de solution contenant 6 mg de faricimab. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide à opalescente, incolore à jaune brunâtre, avec un pH de 5,5 et une osmolarité de 270 à 370 mOsm/kg. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Vabysmo est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn) et dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Ce médicament doit être administré par un médecin qualifié et expérimenté dans les injections intravitréennes. Un flacon doit être utilisé pour le traitement d'un seul œil. **Posologie Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn)** La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses. Ensuite, une évaluation de l'activité de la maladie basée sur des résultats anatomiques et/ou visuels est recommandée 20 et/ou 24 semaines après l'initiation du traitement pour que le traitement puisse être individualisé. Chez les patients sans activité de la maladie, l'administration de faricimab toutes les 16 semaines (4 mois) doit être considérée. Chez les patients avec une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) ou toutes les 12 semaines (3 mois) doit être considéré. Si les résultats visuels et/ou anatomiques changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats visuels et/ou anatomiques se détériorent (voir rubrique 5.1). Les données de sécurité sont limitées concernant les traitements avec des intervalles de 8 semaines ou moins (voir rubrique 4.4). La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. **Baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD)** La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses. Ensuite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « treat-and-extend ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels du patient, l'intervalle des administrations peut être étendu jusqu'à 16 semaines (4 mois), par palier allant jusqu'à 4 semaines. Si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels se détériorent (voir rubrique 5.1). Les intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines n'ont pas été étudiés. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. **Durée du traitement** Ce médicament est destiné à être un traitement à long terme. Si les résultats visuels et/ou anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'est pas bénéfique pour le patient, le traitement doit être arrêté. **Dose retardée ou oubliée** Si une dose est retardée ou oubliée, le patient doit revenir pour être évalué par le médecin lors de la prochaine visite et continuer à être traité, selon le choix du médecin. **Populations particulières Patients âgés** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2). Les données de sécurité chez les patients atteints de DMLAn âgés ≥ 85 ans sont limitées (voir rubrique 4.4). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** L'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique pour les indications de DMLAn et d'OMD n'est pas pertinente. **Mode d'administration** Voie intravitréenne uniquement. Vabysmo doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de décoloration, auquel cas le flacon ne doit pas être utilisé. L'injection intravitréenne doit être réalisée dans des conditions aseptiques, incluant la désinfection chirurgicale des mains, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum de paupière stérile (ou équivalent). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant d'effectuer l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.8). Une anesthésie appropriée et l'application d'un antiseptique local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être réalisés avant l'injection. L'aiguille d'injection doit être insérée 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrée, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 mL est ensuite administré lentement ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé pour les injections ultérieures. Après l'injection, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister à une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou en réalisant une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible. Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie (par exemple, perte de vision, douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble). **CONTRA-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infections oculaires ou périoculaires actives ou suspectées. Inflammation intraoculaire active. **EFFETS INDESIRABLES Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : cataracte (13 %), hémorragie conjonctivale (8 %), décollement du vitré (5 %), augmentation de la PIO (4 %), corps flottants vitreux (4 %), douleur oculaire (3 %) et déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) (3 %). Les effets indésirables les plus graves étaient l'uvéïte (0,6 %), l'endophtalmie (0,5 %), la hyalite (0,3 %), la déchirure de la rétine (0,2 %), le décollement rhéomatogène de la rétine (0,1 %) et la cataracte traumatique (< 0,1 %) (voir rubrique 4.4). **Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence en utilisant 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). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Fréquences des effets indésirables : Cataracte** Très fréquent Hémorragie conjonctivale ; Fréquent Décollement du vitré ; Fréquent Corps flottants vitreux ; Fréquent Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) ; Fréquent Augmentation de la pression intraoculaire ; Fréquent Douleur oculaire ; Fréquent Augmentation de la sécrétion lacrymale ; Fréquent Abrasion de la cornée ; Fréquent Irritation oculaire ; Fréquent Hémorragie vitrée ; Peu fréquent Gêne oculaire ; Peu fréquent Prurit oculaire ; Peu fréquent Hyperémie oculaire ; Peu fréquent Vision trouble ; Peu fréquent Uvéïte ; Peu fréquent Iridocyclite ; Peu fréquent Hyalite ; Peu fréquent Sensation de corps étrangers dans l'œil ; Peu fréquent Endophtalmie ; Peu fréquent Déchirure de la rétine ; Peu fréquent Hyperémie conjonctivale ; Peu fréquent Douleur liée à la procédure d'injection ; Peu fréquent Baisse de l'acuité visuelle ; Peu fréquent Décollement rhéomatogène de la rétine ; Peu fréquent Baisse de l'acuité visuelle de façon transitoire ; Rare Cataracte traumatique ; Rare Description de certains effets indésirables liés à la classe de produit Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Un faible taux d'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observé au cours des essais cliniques avec faricimab chez les patients atteints de DMLAn et d'OMD (voir rubrique 4.4). Dans les deux indications, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par faricimab et le comparateur. **Immunogénicité** Il existe une possibilité de réponse immunitaire chez les patients traités avec faricimab (voir rubrique 4.4). Après l'administration de faricimab jusqu'à 112 (DMLAn) et 100 (OMD) semaines, des anticorps anti-faricimab ont été détectés chez environ 13,8 % et 9,6 % des patients atteints de DMLAn et d'OMD respectivement. La signification clinique des anticorps anti-faricimab sur la sécurité n'est pas claire à ce stade. L'incidence de l'inflammation intraoculaire chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faricimab était de 12/98 (12,2 % ; DMLAn) et 15/128 (11,7 % ; OMD), et chez les patients présentant une négativité aux anticorps anti-faricimab était de 8/562 (1,4 % ; DMLAn) et 5/1124 (0,4 % ; OMD). L'incidence des effets indésirables oculaires graves chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faricimab était de 6/98 (6,1 % ; DMLAn) et 14/128 (10,9 % ; OMD) et chez les patients présentant une négativité aux anticorps anti-faricimab était de 23/562 (4,1 % ; DMLAn) et 45/1124 (4,0 % ; OMD). Les anticorps anti-faricimab n'ont pas été associés à un impact sur l'efficacité clinique ou sur la pharmacocinétique systémique. **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, 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 **SURDOSAGE** Un surdosage avec un volume d'injection supérieur au volume recommandé peut augmenter la pression intraoculaire. En cas de surdosage, la PIO doit être surveillée et, si le médecin traitant le juge nécessaire, un traitement approprié doit être instauré. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen Allemagne NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/22/1683/001 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 22 juin 2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale**

R. E. Pharm. E. De Boyne - M-LU-00000144 - created on: 30/1/2024



| Présentation | Prix public | La demande de remboursement est en cours |
|--|-------------|--|
| RYEQO® 40 MG/ 1 MG/ 0,5 MG COMP. PELL 84 | € 246,74 | |

CETTE DOULEUR
N'EST PAS DUE À
L'ENDOMÉTRIOSE

CETTE
DOULEUR,
JE L'AI
CHOISIE

RYEQO® EST LE 1^{ER} ANTAGONISTE ORAL DE LA
GNRH AVEC UNE THÉRAPIE DE SUBSTITUTION
POUR LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE
L'ENDOMÉTRIOSE EN EUROPE¹.

La douleur associée à l'endométriose peut être dévastatrice^{2,3}. Avec Ryeqo®, vous pouvez aider vos patientes à prendre le contrôle sur les symptômes dus à leur endométriose⁴ et à retrouver la sensation d'une "bonne" douleur - comme celle conséquente à une séance d'entraînement. Ryeqo® offre un soulagement significatif et durable de la douleur et est bien toléré avec un profil de sécurité favorable⁴. Ryeqo® préserve la densité minérale osseuse - grâce à un simple comprimé oral à prendre une fois par jour^{1,4}.



Ryeqo®

rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone

▼ 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 utérins⁴ et à retrouver la sensation d'une "bonne" douleur - comme celle conséquente à une séance d'entraînement. Ryeqo® offre un soulagement significatif et durable de la douleur et est bien toléré avec un profil de sécurité favorable⁴. Ryeqo® préserve la densité minérale osseuse - grâce à un simple comprimé oral à prendre une fois par jour^{1,4}. **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 an 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 : Alopecie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angioedème. 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.quichet.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.

GnRH: hormone de libération des gonadotrophines 1. Ryeqo® SmPC, dernière version approuvée 2. Gater A et al. J Patient Rep Outcomes. 2020 Feb 18;4(1):13
3. Becker K et al. Sci Rep. 2021 Oct 14;11(1):20404 4. Giudice LC et al. Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279
KEDP/DAFL4/LUX, date de création 01/2024.



GEDeon RICHTER

Health is our mission