N° 166 - MARS 2024

Semper LUXEMBOURG

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

SOCIETE LUXEMBOURGEOISE DE CARDIOLOGIE

RECOMMANDATIONS ESC 2023
Au cœur de la pratique cardiologique

CAS CLINIQUE
Trop c'est trop!
Consœur en burn-out

URGENCES
Reconnaître et prendre en charge en urgence les effets secondaires des immunothérapies

RECHERCHE
Lien surprenant entre allergies et cancer du cerveau

Faire du Balint en 2024: une réelle utilité?

FOCUS



Dr Nathalie Coppens
Triple thérapie dans la BPCO: lorsque la technologie compte

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

Cholecomb®
Rosuvastatine/Ezetimibe
SERVIER
moved by you

Luxembourg, date de la poste

Sujet : NOUVEAU - Remboursement de PAXLOVID® au Grand Duché du Luxembourg - Traitement oral pour aider à prévenir l'évolution vers une forme sévère du COVID-19



Cher/Chère Docteur,
Cher/Chère Pharmacien(ne),

Pfizer a le plaisir de vous informer que le traitement **antiviral contre le COVID-19 PAXLOVID® (nirmatrelvir+ritonavir)[1] est remboursé à partir du 1er février 2024 au Grand Duché du Luxembourg**.[2]

Après avoir été mis à disposition via un stock stratégique, le **PAXLOVID® est maintenant remboursé selon la procédure classique** et disponible selon les mêmes critères que précédemment, en pharmacie de ville ou à l'hôpital et sur simple présentation d'une ordonnance nominative.[2]

Les pharmacies peuvent désormais le commander chez leurs grossistes habituels.

Remboursement[2]

Les médicaments combinant le nirmatrelvir et le ritonavir, sont indiqués en première intention dans le traitement du COVID-19, causée par le virus SARS-CoV-2, chez l'adulte à risque accru de développer une forme sévère du COVID-19.

- A l'initiation du traitement, le patient ne doit pas nécessiter de supplémentation en oxygène
- Les symptômes possiblement corrélés à une infection au COVID-19 datent de maximum 5 jours
- Le diagnostic doit être établi au moyen d'un test moléculaire (RT-PCR) ou antigénique
- Le prescripteur précisera sur l'ordonnance que le patient et le diagnostic répondent aux critères statutaires de prise en charge du traitement

Traitement

Emballage

PAXLOVID® 150 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir
(20 comprimés + 10 comprimés)

NN 0927857



Une boîte pour tout le traitement de 5 jours.



5 plaquettes dans une boîte
1 plaquette par jour

PAXLOVID® est un **traitement oral** qui doit être pris deux fois par jour, **à 12 heures d'intervalle, pendant 5 jours consécutifs**.[1]

Dose du matin



- **Deux comprimés roses de 150 mg de nirmatrelvir**
- **Un comprimé blanc de 100 mg de ritonavir**

Les patients doivent prendre les 3 comprimés ensemble.

Dose du soir



- **Deux comprimés roses de 150 mg de nirmatrelvir**
- **Un comprimé blanc de 100 mg de ritonavir**

Les patients doivent prendre les 3 comprimés ensemble.

Le schéma de prise est clairement indiqué sur la plaquette.

- PAXLOVID® peut être pris avec ou sans nourriture.
- Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, cassés ou écrasés
- Le ritonavir inhibe le métabolisme de nirmatrelvir médié par le CYP3A, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir.

Avant de prescrire PAXLOVID®, vérifiez les interactions médicamenteuses potentielles dans le RCP ou sur www.PAXLOVIDeducation.lu, aussi accessible via ce code QR :

Sensibilisation

Si vos patients ont un statut de risque élevé, en cas de symptômes, ils peuvent **agir rapidement** pour bénéficier d'un traitement qui peut **prévenir l'apparition d'une forme grave de COVID-19**.[1]

Il est donc important que vos patients présentant un risque accru d'évolution vers une forme grave de COVID-19 se fassent tester et viennent vous voir pour commencer le traitement.

Pour aider vos patients à connaître leur niveau de risque, nous avons mis au point un COVID-19 Risk Checker. Scannez ce code QR pour accéder à l'outil Risk Checker en ligne ou pour télécharger la brochure :

Bien entendu, nous restons à votre disposition pour toute question complémentaire via **medical.information@pfizer.com**.

Cordialement,

L'équipe PAXLOVID® de Pfizer

Références :
1. PAXLOVID® Résumé des Caractéristiques du Produit.
2. Portail de la santé accessible via : https://sante.public.lu
3. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. Science. 2021;374(6575):1586-1593.

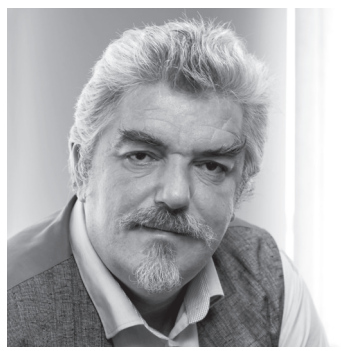
240101 - Janvier 2024

Pfizer

Paxlovid™ (nirmatrelvir 150 mg tablets | ritonavir 100 mg tablets)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Paxlovid 150 mg + 100 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé rose contient 150 mg de nirmatrelvir. Chaque comprimé pelliculé blanc contient 100 mg de ritonavir. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé rose de 150 mg de nirmatrelvir contient 176 mg de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Nirmatrelvir : Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés roses, ovales, d'environ 17,6 mm de long et 8,6 mm de large, comportant la mention « PFE » gravée sur une face et la mention « 3CL » gravée sur l'autre face. Ritonavir : Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés blancs à blanc cassé, en forme de gélule, d'environ 17,1 mm de long et 9,1 mm de large, comportant la mention « H » gravée sur une face et la mention « R9 » gravée sur l'autre face. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Paxlovid est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID19. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La posologie recommandée est de 300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Paxlovid doit être administré dès que possible après avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Il est recommandé de suivre le traitement complet de 5 jours, même si le patient doit être hospitalisé en raison d'une évolution vers une forme sévère ou critique de la COVID-19 après le début du traitement par Paxlovid. Si le patient oublie une dose de Paxlovid, il doit la prendre dès que possible dans les 8 heures suivant l'heure à laquelle elle est habituellement prise puis reprendre le schéma posologique normal. Si le patient oublie une dose et que cet oubli remonte à plus de 8 heures, il ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée. Populations particulières : *Insuffisance rénale* : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), la dose de Paxlovid doit être réduite en administrant 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir, toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter une surexposition pharmacocinétique (cet ajustement posologique n'a pas été testé cliniquement). Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère [DFGe < 30 ml/min, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse] (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi **»**). **Attention particulière pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée :** La plaquette quotidienne est séparée en deux parties, chacune contenant deux comprimés de_nirmatrelvir et un comprimé de ritonavir correspondant à l'administration quotidienne à la dose standard. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance rénale modérée doivent être alertés sur le fait qu' un seul comprimé de nirmatrelvir doit être pris avec le comprimé de ritonavir et ce toutes les 12 heures. *Insuffisance hépatique* : Aucun ajustement posologique de Paxlovid n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Paxlovid n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). *Traitement concomitant contenant du ritonavir ou du cobicistat :* Aucun ajustement posologique de Paxlovid n'est nécessaire. Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par le virus de l'hépatite C (VHC) qui reçoivent un traitement contenant du ritonavir ou du cobicistat doivent poursuivre leur traitement comme indiqué. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de Paxlovid chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Voie orale. Le nirmatrelvir doit être administré en concomitance avec le ritonavir. Si le nirmatrelvir n'est pas correctement administré en concomitance avec le ritonavir, les taux plasmatiques de cette substance active seront insuffisants pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité. Paxlovid peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés, car aucune donnée n'est actuellement disponible. **Contre-indications** : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Les médicaments listés cidessous sont donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles contreindiqués avec Paxlovid. Les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou qui engagent le pronostic vital : Antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques : alfuzosine. Antiangineux : ranolazine. Antiarythmiques : dronédarone, propafénone, quinidine. Anticancéreux : nératinib, vénétoclax. Antigoutteux : colchicine. Antihistaminiques : terfénadine. Antipsychotiques/neuroleptiques : lurasidone, pimozide, quétiapine. Médicaments contre l'hypertrophie bénigne de la prostate : silodosine. Médicaments cardiovasculaires : éplérénone, ivabradine. Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine. Agents de la motilité gastro-intestinale : cisapride. Immunosuppresseurs : voclosporine. Agents hypolipémiants : inhibiteurs de l'HMGCoA réductase : lovastatine, simvastatine ; inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux (MTTP) : lomitapide. Antimigraineux : élétriptan. Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes : finérénone. Antagonistes des récepteurs opioïdes : naloxégol Inhibiteurs du PDE5 : avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil. Sédatifs/hypnotiques : clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et triazolam. Antagonistes des récepteurs de la vasopressine : tolvaptan. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques significativement réduites de nirmatrelvir/ritonavir peuvent être associées à un risque de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle : Antibiotiques : rifampicine, rifapentine. Anticancéreux : apalutamide. Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone. Potentialisateurs du CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : lumacaftor/ivacaftor. Préparation à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*). Le traitement par Paxlovid ne peut pas être débuté immédiatement après l'arrêt des inducteurs du CYP3A4 en raison de la disparition retardée de leur effet inducteur sur le CYP3A4. Une approche pluridisciplinaire (par exemple, impliquant des médecins et des spécialistes en pharmacologie clinique) doit être envisagée pour déterminer le moment adéquat de l'instauration de Paxlovid en tenant compte de la disparition retardée de l'effet inducteur sur le CYP3A et de la nécessité d'instaurer Paxlovid dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Risque d'effets indésirables graves dus à des interactions avec d'autres médicaments : La prise en charge des interactions médicamenteuses (IM) chez les patients COVID-19 à haut risque recevant plusieurs médicaments concomitants peut être complexe et nécessite une compréhension approfondie de la nature et de l'ampleur de l'interaction avec tous les médicaments concomitants. Chez certains patients, une approche pluridisciplinaire (par exemple, impliquant des médecins et des spécialistes en pharmacologie clinique) doit être envisagée pour la prise en charge des IM, en particulier si l'administration des médicaments concomitants est suspendue, si leur posologie est réduite ou si une surveillance des effets indésirables s'avère nécessaire. *Effets de Paxlovid sur d'autres médicaments :* L'instauration du traitement par Paxlovid, un inhibiteur du CYP3A, chez des patients recevant des médicaments métabolisés par le CYP3A ou l'instauration d'un traitement à base de médicaments métabolisés par le CYP3A chez des patients recevant déjà Paxlovid, peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A. *Administration concomitante de Paxlovid avec des inhibiteurs de la calcineurine et des inhibiteurs de mTOR* : La consultation d'un groupe multidisciplinaire (impliquant par exemple des médecins, des spécialistes en traitement immunosuppresseur et/ou des spécialistes en pharmacologie clinique) est nécessaire pour prendre en charge la complexité de cette co-administration en surveillant étroitement et régulièrement les concentrations sériques de l'immunosuppresseur et en ajustant la dose de l'immunosuppresseur conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur. *Effets d'autres médicaments sur Paxlovid :* L'instauration d'un traitement à base de médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A peut augmenter ou diminuer les concentrations de Paxlovid, respectivement. Ces interactions peuvent conduire à : Des effets indésirables cliniquement significatifs, pouvant conduire à des événements graves, engageants le pronostic vital ou fatals en cas d'exposition plus importante à des médicaments concomitants. Des effets indésirables cliniquement significatifs dus à une exposition plus importante à Paxlovid. Une perte de l'effet thérapeutique de Paxlovid et un développement éventuel d'une résistance virale. Voir le tableau 1 du RCP pour les médicaments dont l'utilisation concomitante avec le nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiquée et pour les interactions potentiellement significatives avec d'autres médicaments. Il faut tenir compte du potentiel d'interactions avec d'autres médicaments avant et pendant le traitement par Paxlovid ; les médicaments concomitants doivent être examinés pendant le traitement par Paxlovid et le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout effet indésirable associé aux médicaments concomitants. Réactions d'hypersensibilité : Des cas d'anaphylaxie, de réactions d'hypersensibilité et de réactions cutanées graves (y compris nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés avec Paxlovid (voir « Effets indésirables **»**). En cas de survenue de signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'une anaphylaxie, arrêter immédiatement Paxlovid et instaurer les traitements et/ou les soins de soutien appropriés. Insuffisance rénale sévère : Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (y compris les patients atteints d'IRT). D'après les données pharmacocinétiques, l'utilisation de Paxlovid chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère pourrait entraîner une surexposition pharmacocinétique avec une toxicité potentielle. Aucune recommandation d'ajustement posologique n'a pu être élaborée à ce stade dans l'attente de d'investigations spécifiques. Par conséquent, Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min, y compris les patients atteints d'IRT sous hémodialyse). Insuffisance hépatique sévère : Aucune donnée pharmacocinétique et clinique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, Paxlovid ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Hépatotoxicité : Des cas d'élévations des transaminases hépatiques, d'hépatite et d' ictère ont été observés chez des patients recevant du ritonavir. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration de Paxlovid à des patients présentant des maladies hépatiques préexistantes, des anomalies des enzymes hépatiques ou une hépatite. Élévation de la pression artérielle : Des cas d'hypertension, généralement non graves et transitoires, ont été rapportés au cours du traitement par Paxlovid. Une attention particulière incluant une surveillance régulière de la pression artérielle, doit être appliquée notamment chez les patients âgés, car ils présentent un risque plus élevé de développer des complications graves de l'hypertension. Risque de développement de résistance du VIH-1 : Le nirmatrelvir étant co-administré avec du ritonavir, ceci pourrait être associé àun risque de développement de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs de la protéase du VIH chez les personnes présentant une infection par le VIH-1 non contrôlée ou non diagnostiquée. Excipients : Les comprimés de nirmatrelvir contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Les comprimés de nirmatrelvir et de ritonavir contiennent chacun moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ». **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) étaient la dysgueusie (4,6%), la diarrhée (3,0%), les céphalées (1,2%) et les vomissements (1,2%). Liste des effets indésirables : Le profil de sécurité du produit est basé sur les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et lors des notifications spontanées. La fréquence est définie comme suit : fréquent (**F**) (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (**P**) (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (**R**) (≥ 1/10 000, < 1/1 000). **Affections du système immunitaire : P :** Hypersensibilité; **R :** Anaphylaxie**. Affections du système nerveux : F** : Dysgueusie, céphalées. **Affections vasculaires : P :** Hypertension**. Affections gastro-intestinales** : **F :** Diarrhée, vomissements, nausées ; **P** : Douleurs abdominales. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané : P :** Eruption cutanée*; **R :** Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, prurit*. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : P** : Myalgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration : R :** Malaise. * Ces effets indésirables sont également des manifestations de réaction d'hypersensibilité. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; email: adr@afmps.be). **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/22/1625/001. **DÉLIVRANCE** : Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 12/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

Edito



Pour éviter le syndrome du cordonnier

Le cas clinique présenté dans ce numéro nous interpellera tous. Car chacun connaît des collègues de travail victimes d'un burn-out. D'un vrai burn-out, dans toute sa splendeur, de celui qui vous terrasse et qui représente un tournant dans une vie.

Oui, pas plus qu'au cancer ou à l'infarctus, les professions médicales n'y échappent. Mais à l'instar des *terres brûlées donnant plus de blé qu'un meilleur avril* chantées par Jacques Brel, ce cap peut aussi signer un nouveau départ. Une mise à plat des causes et un renouveau pronostique, à l'image d'une véritable prévention secondaire.

En amont, on peut donc formuler un vœu simple, s'inscrivant dans l'engagement national autour de la santé mentale: que les professions de santé soient attentives, et pas seulement pour leurs «patients». De belles initiatives existent en ce sens dans le monde hospitalier, et il appartient à chacun de s'en inspirer dans les plus petites structures, pour faire mentir l'adage selon lequel les cordonniers sont les plus mal chaussés.

Ne manquez pas notre rencontre avec Martine Deprez dans notre prochain numéro.

Et pour rebondir sur une note d'emblée positive, je suis convaincu que notre nouvelle ministre de la santé et de la sécurité sociale souscrirait à cette réflexion. Ne manquez pas notre rencontre avec Martine Deprez dans notre prochain numéro. Ensemble, nous avons parlé des sujets qui comptent pour les médecins et pharmaciens luxembourgeois: digitalisation, formation en médecine, accès aux soins, formation continue… Et disons-le sans ambages: nous sommes convaincus tant par la personne que par sa vision de la médecine pour le Grand-Duché de Luxembourg. Gageons que l'avenir nous donnera raison.

Edito

En parlant de prévention

Dans ce numéro de Semper, vous trouverez aussi un compte-rendu exhaustif de la matinée Guidelines de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie. Et au moment de mettre sous presse, nous repérons un article mis en ligne tout récemment par JAMA Cardiology[1].

Les auteurs de cette étude de cohorte ont évalué, chez des femmes âgées de 63 à 99 ans, la relation entre l'activité physique mesurée par accéléromètre et la sédentarité, d'une part, et l'insuffisance cardiaque, d'autre part. Dans cette étude portant sur 5.951 femmes, l'activité physique légère quotidienne habituelle, l'activité modérée à vigoureuse et le nombre de pas par jour étaient inversement associés, et le temps total de sédentarité positivement associé, au risque d'insuffisance cardiaque globale et à son sous-type à fraction d'éjection préservée.

Le point particulièrement intéressant est le nombre de pas quotidiens. En effet, chaque incrément d'un écart-type a été associé à une réduction significative de 26% du risque d'insuffisance cardiaque globale (HR 0,74; IC à 95%, 0,63 - 0,88) et de 29% du risque d'insuffisance cardiaque aiguë (HR, 0,71; IC à 95%, 0,57 - 0,88), cette corrélation devenant significative à partir d'environ 2.000 pas par jour. Soit, *«bien moins que les 10.000 pas par jour souvent préconisés pour leurs effets bénéfiques sur la santé»*, pointent les auteurs.

Les petits ruisseaux faisant les grandes rivières, on peut donc y aller… *step by step.*

Dr Eric Mertens

1. LaMonte MJ, LaCroix AZ, Nguyen S, et al. Accelerometer-Measured Physical Activity, Sedentary Time, and Heart Failure Risk in Women Aged 63 to 99 Years. JAMA Cardiol. Published online February 21, 2024. doi:10.1001/jamacardio.2023.5692



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

VABYSMO Solution Injectable 120 mg / 1mL - 1 flacon de 0,34 mL - €890,00 (HTVA)

Roche



R.E. : Pharm. E. De Bruyne - M-LU-00000144 - created on 29/01/2024

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

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaires qui permettra l'identifications rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les profesionelles 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 osmolalité 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 antibactérien 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 vitréenne, 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).**CONTRE-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 vitréens (4 %), douleur oculaire (3 %) et déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) (3 %). Les effets indésirables les plus graves étaient l'uvéite (0,6 %), l'endophtalmie (0,5 %), la hyalite (0,3 %), la déchirure de la rétine (0,2 %), le décollement rhegmatogène 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 vitréen: 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 vitréenne: Peu fréquent Gêne oculaire: Peu fréquent Prurit oculaire: Peu fréquent Hyperhémie oculaire: Peu fréquent Vision trouble: Peu fréquent Iritis: Peu fréquent Uvéite: 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 rhegmatogène de la rétine: Peu fréquent Baisse de l'acuité visuelle de façon transitoire: Rare Cataracte traumatique: Rare Description de certains effets indésirables 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 DMLA 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

VABYSMO®
faricimab injection 6 mg



HALEON

CEFIP : 050467 OTRIVINE

PP : 9,44 €

Otrivine Duo

1 spray, 2 actions

Nez bouché + Nez qui coule
En cas de rhume

DENOMINATION DU MEDICAMENT Otrivine Duo 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 ml contient 0,5 mg de chlorhydrate de xylométazoline et 0,6 mg de bromure d'ipratropium. 1 pulvérisation (environ 140 microlitres) contient 70 microgrammes de chlorhydrate de xylométazoline et 84 microgrammes de bromure d'ipratropium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution pour pulvérisation nasale. Solution limpide, incolore. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement symptomatique des congestions nasales accompagnées de rhinorrhée liée à un rhume. **Posologie et mode d'administration** Posologie *Adultes :* 1 pulvérisation dans chaque narine, maximum 3 fois par jour. Il y a lieu de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre deux doses. Ne pas pratiquer plus de 3 pulvérisations dans chaque narine par jour. La durée du traitement ne devrait pas dépasser 7 jours. Ne dépassez pas la dose indiquée. La plus faible dose nécessaire pour atteindre l'efficacité doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte. Il est recommandé d'arrêter le traitement lorsque les symptômes se sont atténués, même avant la fin de la durée maximale de traitement de 7 jours, afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables. *Population pédiatrique :* L'utilisation d'Otrivine Duo n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, du fait de données insuffisantes. *Gériatrie :* Il n'existe qu'une expérience limitée de l'utilisation chez des patients de plus de 70 ans. **Mode d'administration** Avant la première application, amorcez la pompe en l'actionnant 4 fois. Une fois amorcée, la pompe restera normalement chargée pendant les périodes régulières de traitement quotidien. 1. Mouchez-vous. 2. Tenez le flacon à la verticale avec le pouce sous la base et l'embout entre deux doigts. 3. Penchez-vous légèrement vers l'avant et insérez l'embout dans une narine. 4. Vaporisez et inspirez doucement par le nez en même temps. 5. Répétez cette procédure dans l'autre narine. 6. Nettoyez et séchez l'embout avant de replacer le capuchon juste après utilisation. Si le spray n'est pas éjecté pendant l'actionnement complet, ou si le produit n'a pas été utilisé pendant plus de 6 jours, la pompe devra être réamorcée avec 4 actionnements comme initialement effectué. Si le spray complet n'est pas administré, la dose ne doit pas être répétée. Pour éviter la propagation possible de l'infection, le spray ne doit être utilisé que par une seule personne. Veillez à ne pas vaporiser dans les yeux. **Contre-indications** Otrivine Duo ne doit pas être administré aux enfants en dessous de 18 ans en raison de données insuffisantes. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Hypersensibilité à l'atropine ou aux substances similaires à l'atropine comme l'hyoscyamine et la scopolamine. Après des interventions chirurgicales avec pénétration éventuelle de la dure-mère, p.ex. hypophysectomie transsphénoïdale ou autres interventions transnasales. Glaucome. Rhinite sèche ou rhinite atropique. **Effets indésirables** *Résumé du profil de sécurité* Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une épistaxis, chez 14,8 % des patients, et une sécheresse nasale, chez 11,3 % des patients. Bon nombre des effets indésirables rapportés sont également des symptômes d'un rhume normal. *Liste des effets indésirables* Les effets indésirables sont repris par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100, <1/10) Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100), Rare (≥1/10.000, <1/1.000), Très rare (<1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Xylométazoline et Ipratropium** Les effets indésirables suivants pour l'association de xylométazoline et d'ipratropium ont été rapportés dans deux études cliniques randomisées et une étude post-commercialisation non interventionnelle avec le produit ainsi que dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

MeDRA SOC	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité (angio-œdème, éruption, prurit)	Très rare
Troubles psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Dysgueusie	Fréquent
	Parosmie, tremblements	Peu fréquent
Troubles oculaires	Irritation des yeux, sécheresse oculaire	Peu fréquent
	Photopsie	Fréquence indéterminée
Troubles cardiaques	Palpitations, tachycardie	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Epistaxis	Très fréquent
	Congestion nasales, rhinalgie	Fréquent
	Ulcère nasal, dysphonie, douleur oropharyngée, éternuements	Peu fréquent
	Rhinorrhée	Rare
	Inconfort des sinus paranasaux	Fréquence indéterminée
Troubles gastro-intestinaux	Dyspepsie	Peu fréquent
	Dysphagie	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, inconfort	Peu fréquent
	Inconfort thoracique, soif	Fréquence indéterminée

Xylométazoline Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation avec la xylométazoline.

MeDRA SOC	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Fréquent
Troubles oculaires	Déficience visuelle	Très rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Sécheresse nasale, inconfort nasal	Fréquent
	Epistaxis	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Brûlure au site d'application	Fréquent

Bromure d'ipratropium Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de données obtenues lors d'essais cliniques et de la pharmacovigilance lors de l'utilisation post-approbation du médicament.

MeDRA SOC	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique, hypersensitivité	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Etourdissements, maux de tête	Fréquent
Troubles oculaires	Œdème cornéen, hyperémie conjonctivale	Peu fréquent
	Glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, trouble de l'accommodation, vision trouble, vison avec halo, mydriase, douleur oculaire	Fréquence indéterminée
Troubles cardiaques	Tachycardie supraventriculaire, palpitations	Peu fréquent
	Fibrillation auriculaire	Fréquence indéterminée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Bouche sèche	Fréquent
	Nausée	Peu fréquent
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Eruption, urticaire, prurit	Fréquence indéterminée
Troubles rénaux et urinaires	Rétention urinaire	Fréquence indéterminée

Description d'effets indésirables sélectionnés Plusieurs des effets indésirables repris sous la rubrique 'fréquence indéterminée' n'ont été rapportés qu'une seule fois pour le produit dans le cadre d'études cliniques ou ont été rapportés seulement lors de la surveillance post-commercialisation; dès lors, une estimation de la fréquence ne peut être donnée sur la base du nombre actuel de patients traités avec Otrivine Duo. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : *Pour la Belgique :* Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. *Pour le Luxembourg :* Courriel: adversedrugreactions@fagg-afmps.be, 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, tel: (+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, tel. : (+352) 2478 5592 fax: (+352) 2479 5615, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/directionsante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Mode de délivrance :** Libre. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Haleon Belgium, Da Vincilaan 5 B-1930 Zaventem, **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE335273. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 03.03.2009/07.04.2011. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 07/2023.

Trademarks are owned by or licensed to the Haleon group of companies.
© 2024 Haleon group of companies or its licensor. Haleon Belgium.
Date of creation 2/24. PM-OTRI-24-00004. Only intended for Belgian HCP.

Sommaire



RECHERCHE .....

Lien surprenant entre allergies et cancer du cerveau:
Vers des thérapies ciblées en «AllergoOncologie»



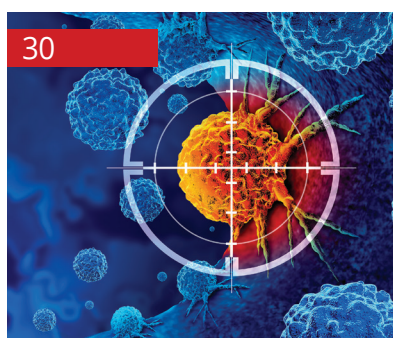
FOCUS .....

Dr Nathalie Coppens
Triple thérapie dans la BPCO:
lorsque la technologie compte



MEETING .....

Recommandations ESC 2023: au cœur de la pratique cardiologique
- Insuffisance cardiaque: traitement intensif et gliflozines
- Cardiomyopathies: imagerie multimodale et analyse génétique
- Maladies cardiovasculaires chez le patient diabétique
- Les syndromes coronariens aigus
- Les endocardites infectieuses



URGENCES .....

Reconnaître et prendre en charge en urgence
les effets secondaires des immunothérapies



CAS CLINIQUE .....

Trop c'est trop ! Consœur en burn-out



ÉVASION .....

Dolce La Hulpe Brussels
Une expérience unique



FORMATION CONTINUE ....

Dr Monique Aubart
Faire du Balint en 2024?

44 **SORTIES** .....

47 **FLASH** .....

49 **AGENDA** .....

50 **CARTOON** .....

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



Lien surprenant entre allergies et cancer du cerveau: Vers des thérapies ciblées en «AllergoOncologie»

Le groupe de travail européen «*AllergoOncology in the Era of Personalized, Stratified, and Precision Medicine*» (STRATALLON), dirigé par le *Luxembourg Institute of Health* (LIH), a récemment publié un article intitulé «*AllergoOncology: Biomarkers and Refined Classification for Research in the Allergy and Glioma Nexus - a Joint EAACI-EANO Position Paper*», qui pourrait redéfinir notre compréhension des allergies et du cancer. Menée sous la direction du Dr Aurélie Poli du groupe de neuro-immunologie au LIH, cette étude de pointe explore la relation complexe entre les maladies allergiques et les gliomes diffus de type adulte, un type de cancer du cerveau.

La publication élucide l'interaction complexe entre les allergies et les gliomes, ouvrant ainsi une nouvelle ère dans la manière dont nous abordons la recherche sur le cancer.

De nombreuses études épidémiologiques ont examiné les associations entre les antécédents allergiques et le risque ou le pronostic de cancer. Ces études ont notamment révélé une association inverse entre les allergies et le risque de cancer, en particulier pour les gliomes.

Les maladies allergiques et le cancer sont tous deux influencés par des facteurs génétiques et environnementaux, l'impact potentiel de l'inflammation allergique sur le cancer dépendant du sous-type de la tumeur et de son micro-environnement.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour définir cette interaction complexe, certaines suggérant que les symptômes allergiques peuvent diminuer le risque de tumeur en expulsant les carcinogènes environnementaux et en stimulant l'évitement comportemental, tandis que d'autres pensent que cela peut être dû à une meilleure réactivité immunitaire générale.

Interaction entre allergies et gliomes

La publication élucide l'interaction complexe entre les allergies et les gliomes,

ouvrant ainsi une nouvelle ère dans la manière dont nous abordons la recherche sur le cancer. Publiée dans la prestigieuse revue «Allergy», cette étude s'appuie sur des recherches précédentes et recommande un changement d'orientation. Au lieu de se concentrer sur les associations générales, elle propose d'étudier les endotypes spécifiques des maladies allergiques, en utilisant des technologies de pointe et des outils bio-informatiques.

Ainsi, la publication met en lumière les avancées récentes en matière de biomarqueurs et de méthodes de classification affinées qui promettent de révolutionner la recherche sur le lien entre l'allergie et le gliome.

Coprésidé par le Dr Aurélie Poli, scientifique au sein du groupe de neuro-immunologie du LIH, et le Dr Michelle C. Turner, professeur de recherche associé à l'Institut de Barcelone pour la santé mondiale (ISGlobal), le groupe de travail européen STRATALLON se consacre à l'avancement de la médecine de précision dans le domaine de l'AllergoOncologie dans le cadre de la recherche sur le cancer.

«Cette publication fournit une exploration complète de la relation complexe entre les maladies allergiques et les gliomes diffus de type adulte. Il s'agit de la première étape de notre objectif ultime, qui est d'étudier en détail le lien entre l'allergie et le gliome en utilisant des biomarqueurs avancés et des méthodes de classification affinées. Notre objectif pour l'année à venir est de faire évoluer notre groupe de travail vers le projet DATALLON (AllergoOncology Database), afin de faciliter la mise en œuvre de nos recommandations actuelles», a expliqué le Dr Poli.

Le groupe de travail souligne la nécessité d'adopter des approches systématiques et des sous-classifications moléculaires et génétiques actualisées lors de l'étude de la comorbidité des allergies et du cancer. La publication marque une avancée significative dans la recherche en AllergoOncologie, en comblant les lacunes entre la recherche sur les allergies et la neuro-oncologie.

La collaboration entre l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (*European Academy for Allergy and Clinical Immunology* - EAACI) et l'Association européenne de neuro-oncologie (*European Association of Neuro-Oncology* - EANO), soutenue par le groupe de travail STRATALLON, reflète un engagement à faire progresser la médecine de précision et à améliorer la compréhension des interactions entre l'immunité et le gliome. Ensemble, ils visent à élaborer des lignes directrices qui faciliteront les études cliniques et épidémiologiques innovantes, en fournissant une feuille de route pour l'avenir de la médecine personnalisée.

«Conformément aux recherches que nous menons au sein de notre groupe, des études épidémiologiques et moléculaires complètes visant à analyser les mécanismes sous-jacents à cette association inverse nous permettront à terme d'exploiter cet effet protecteur pour développer de nouvelles approches immunothérapeutiques», a expliqué le Dr Michelucci, chef du groupe de neuro-immunologie.

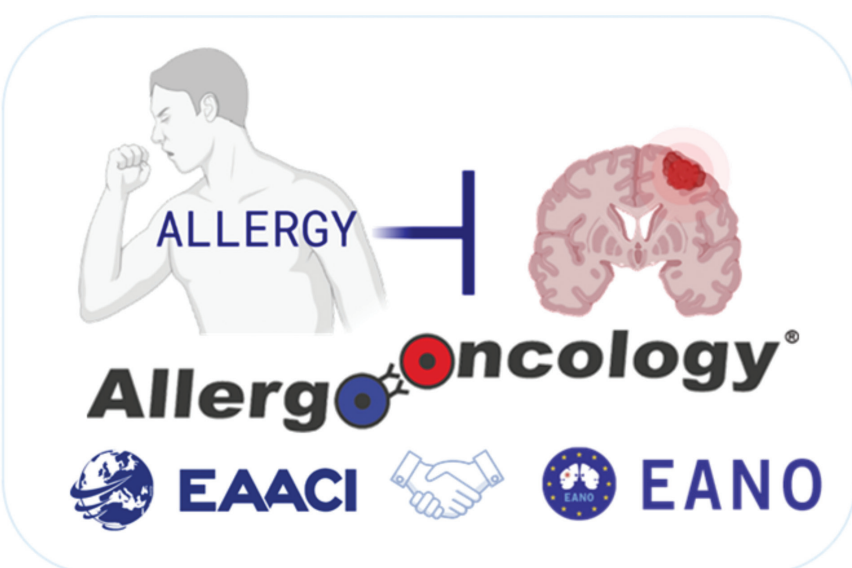
Financements et collaborations

Cette publication est le fruit d'une collaboration entre des chercheurs des trois principaux départements du LIH, à savoir le département de recherche sur le cancer, le département de l'infection et de l'immunité et le département de la santé de la population, chacun apportant son expertise complémentaire en épidémiologie, en oncologie, en immunologie et en allergologie. Ce projet commun souligne l'engagement du LIH à soutenir les objectifs nationaux de recherche translationnelle sur le cancer.

Le groupe de travail *«AllergoOncology in the Era of Personalized, Stratified, and Precision Medicine»* (STRATALLON) a reçu un soutien financier crucial de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI), ce qui a également joué un rôle essentiel dans l'élaboration de cette publication.

La rédaction de ce document a été entreprise par des représentants de l'EAACI et de l'Association européenne de neuro-oncologie (EANO), qui ont collaboré dans le cadre d'un protocole d'accord. Le Dr Poli a reçu un financement de l'Action Lions «Vaincre le Cancer» et du FNRS-Télévie (PDR-TLV 2023 RESTAGE).

La publication complète est disponible à l'adresse suivante: *https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15994*. ■



Triple thérapie dans la BPCO: lorsque la technologie compte

La prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) a connu un changement de paradigme, avec notamment l'indication précoce d'une triple thérapie. Nous faisons le point avec le Dr Nathalie Coppens (Pneumologie, CHL) et examinons les enseignements de l'étude du Pr O. Usmani, publiée en open access dans Respiratory Research[1], qui illustre l'importance de la fraction de particules fines capables d'atteindre non seulement les grandes, mais aussi les petites voies aériennes.



Le paramètre le plus important est la répartition des particules, à savoir la fraction de particules fines, qui mesure la quantité de particules pouvant atteindre les petites voies aériennes.

Semper Luxembourg: C'est depuis les dernières recommandations GOLD[2] que l'accent a été mis clairement sur l'importance d'une triple thérapie. Pour quels patients?

Dr Coppens: Selon les chiffres de l'OMS datant de mars 2023[3], la BPCO est la troisième cause de décès dans le monde, et a été à l'origine de 3,23 millions de décès en 2019. Le délai entre la première et la deuxième exacerbation de BPCO est généralement de 5 ans. Ensuite, les exacerbations se multiplient à un rythme de plus en plus soutenu[4]. C'est cela le rationnel qui doit inciter à ne pas tarder avant d'instaurer une triple thérapie.

Pour poser l'indication de la triple thérapie, on se base à présent sur le phénotype exacerbateur, tel que défini dans les recommandations GOLD, et sur le taux sanguin d'éosinophiles. Ceci a constitué un réel changement de paradigme, puisqu'on lie dorénavant le phénotype du patient à un marqueur biologique, en l'occurrence l'éosinophilie. Et face à un patient dont la maladie est mal contrôlée, avec plus de 300 éosinophiles, voire selon le cas plus de 100 éosinophiles, les recommandations GOLD préconisent actuellement de s'orienter rapidement vers une triple thérapie.

Comment choisir la triple thérapie la mieux adaptée, pour chaque patient individuel, et que penser notamment de l'étude d'Usmani?

Dr Coppens: Tous les traitements ne conviennent pas à tous les patients. Certains patients préfèrent un aérosol doseur pressurisé, d'autres préfèrent une poudre sèche. Cependant, l'étude d'Usmani suggère que certaines formulations ou certains inhalateurs peuvent avoir un profil plus intéressant, en atteignant les petites voies aériennes, qui sont les plus importantes sur le plan clinique.

Ces petites voies aériennes, zone plus silencieuse du poumon, inaccessible à nos épreuves respiratoires standards,

sont en effet déjà impactées dans 90% des cas de BPCO. Leur implication ne peut être suspectée que sur la base de la symptomatologie, à savoir les exacerbations. Il est donc important de les cibler au mieux.

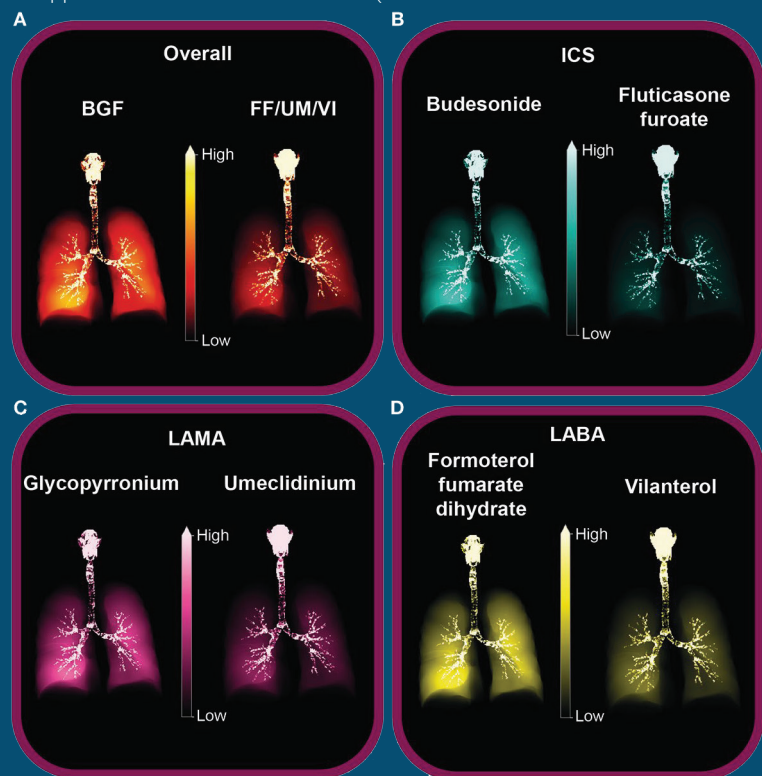
Parmi les triples thérapies, la «suspension» du principe actif par la technologie Aerosphere© de phospholipides permet d'atteindre les régions les plus distales du poumon, par une répartition plus homogène au sein de l'arbre pulmonaire. L'autre volet est la technique d'administration: avec des particules plus volumineuses, le risque d'impact au niveau du pharynx et de stagnation des principes actifs au niveau des voies aériennes supérieures est plus élevé.

L'étude d'Usmani a évalué deux combinaisons de triple thérapie: la combinaison budésonide/glycopyrronium/formotérol fumarate et la combinaison fluticasone furoate/uméclidinium/vilantérol, toutes deux avec des tailles de particules inférieures à 5 µm, conformément aux recommandations GOLD.

Dr Coppens: Bien qu'il n'existe actuellement pas d'étude comparative directe des différentes triples thérapies fixes sur le marché, cette publication a l'intérêt de comparer deux triples thérapies fixes au niveau de la déposition pulmonaire et de mieux comprendre le

L'étude d'Usmani en résumé

Dans l'étude d'Usmani, la combinaison BGF (budésonide/glycopyrronium/formotérol fumarate dihydrate) était associée à une déposition plus importante au niveau du poumon total, du poumon central et des petites voies aériennes chez les patients souffrant de BPCO modérée à très sévère pour tous les composants de la trithérapie, par rapport à la combinaison FF/UM/VI (fluticasone furoate/uméclidinium/vilantérol).



Visualisation du profil de déposition des composants de la trithérapie (d'après *Usmani et al. Respiratory Research* [2023] 24:226)

Les auteurs ont spécialement noté, pour un profil d'inhalation identique, une déposition environ 5 fois plus importante du composant corticoïde inhalé, soit 16,1% pour le budésonide versus 3,3% pour le furoate de fluticasone ($p < 0,001$).

Table 1 Particle characteristics for BGF and FF/UM/VI at different flow rates

	BGF					
Flow rate	**30 l/min**			**60 l/min**		
Treatment component	**Budesonide**	**Glycopyrronium**	**Formoterol fumarate**	**Budesonide**	**Glycopyrronium**	**Formoterol fumarate**
Delivered dose (µg)	159.0	7.2	4.6	148.9	6.8	4.3
FPM (µg, < 5 µm)	75.5	3.6	2.3	85.9	4.1	2.6
FPF (%, < 5 µm)	47	50	51	58	61	61
MMAD (µm)	3.5	3.3	3.3	3.4	3.1	3.1
GSD	1.6	1.6	1.7	1.7	1.7	1.8
	FF/UM/VI					
Flow rate	**30 l/min**			**76 l/min**		
Treatment component	**Fluticasone furoate**	**Umeclidinium**	**Vilanterol**	**Fluticasone furoate**	**Umeclidinium**	**Vilanterol**
Delivered dose (µg)	89.4	54.7	23.5	88.7	55.1	23.0
FPM (µg, < 5 µm)	20.2	22.7	8.9	23.9	27.6	11.3
FPF (%, < 5 µm)	23	41	38	27	50	49
MMAD (µm)	4.4	3.0	2.4	3.8	2.7	1.9
GSD	2.1	2.0	2.3	2.1	2.0	2.3

BGF, budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate; FF/UM/VI, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol; FPF, fine particle fraction; FPM, fine particle mass; GSD, geometric standard deviation; MMAD, mass median aerodynamic diameter

mécanisme d'action de ces triples thérapies fixes. Lorsque l'on examine les caractéristiques des particules pour les combinaisons testées (voir tableau), il y a deux paramètres à prendre en considération. Le MMAD désigne le diamètre aérodynamique médian des particules, et il est en effet assez comparable entre les formulations testées dans l'étude d'Usmani. Si l'on prend la fraction corticoïde, le MMAD est de 3,5 µm pour le budésonide et de 4,4 µm pour le fluticasone furoate, mais le paramètre le plus important est la répartition des particules, à savoir la fraction de particules fines, qui mesure la quantité de particules pouvant atteindre les petites voies aériennes. Ainsi, si dans les deux cas le MMAD est inférieur à 5 µm, la fraction de particules fines est de 47% pour la combinaison budésonide/glycopyrronium/formotérol fumarate dihydrate et de 23% pour la combinaison fluticasone furoate/uméclidinium/vilantérol.

Quel est l'impact du choix de la trithérapie pour le patient ? Le type de dispositif et le schéma de traitement jouent-ils un rôle important ?

Dr Coppens: À la base, le fait d'administrer trois principes actifs par un seul et même device est un facteur favorisant l'observance thérapeutique. L'administration en deux prises par jour n'est à mon avis pas un obstacle. En effet, à l'opposé d'un patient asthmatique qui tend parfois à négliger son traitement lorsqu'il se sent mieux, un patient BPCO perçoit ses symptômes et ressent donc le besoin de son traitement. Il est donc naturellement incité à bien le prendre, et n'oublie que rarement sa prise vespérale.

L'éducation du patient sur la technique d'inhalation est également importante, et nous la faisons en consultation, avec le support du personnel infirmier. Enfin, généralement, pour optimiser encore l'administration, nous conseillons au patient d'utiliser une chambre d'inhalation. De cette manière, nous avons un maximum de garanties que le traitement soit administré correctement.

Si vous aviez trois messages essentiels à destination des confrères généralistes, quels seraient-ils ?

Dr Coppens: Premièrement, la BPCO est une cause importante de mortalité. Elle doit donc être dépistée, notamment chez les patients fumeurs, et ce le plus précocement possible.
Deuxièmement, il est important de prévenir les exacerbations, et les études ayant démontré un bénéfice en termes de mortalité attirent notre attention sur l'importance de procéder à une mise au point des patients, afin de pouvoir poser l'indication d'une triple thérapie.

Troisièmement, les médecins généralistes jouent un rôle essentiel dans la bonne information du patient sur la prise du traitement, ainsi évidemment qu'en matière de prévention, notamment par la vaccination contre les infections respiratoires, mais aussi par la promotion de la revalidation physique. ■

Dr Eric MERTENS
d'après un entretien avec
le Dr Nathalie COPPENS

Article publié en collaboration
avec les laboratoires AstraZeneca

Références:
1. Modeled small airways lung deposition of two fixed-dose triple therapy combinations assessed with in silico functional respiratory imaging. Usmani et al. Respiratory Research (2023) 24:226. https://doi.org/10.1186/s12931-023-02534-y
2. GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2024. https://goldcopd.org/2024-gold-report
3. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)
4. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012;67(11):957–963. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201518

Thérapies inhalées: que nous disent les recommandations GOLD ?

- Il existe actuellement au moins 33 thérapies inhalées différentes, contenant des différents bronchodilatateurs (à courte et à longue durée d'action), et des corticostéroïdes inhalés (ICS), seuls ou en combinaisons. Le nombre d'étapes réduit la facilité d'utilisation et la probabilité que les patients utilisent l'inhalateur correctement.
- Les particules > 5 microns (µm) sont plus susceptibles de se déposer dans l'oropharynx. Pour l'administration de médicaments dans les voies respiratoires inférieures et les poumons, la taille des particules (diamètre aérodynamique moyen) peut être fine (2-5 µm) ou extra-fine (< 2 µm), ce qui influence la fraction respirable totale (particules < 5 µm) ainsi que la quantité et le site de dépôt du médicament (dépôt plus périphérique avec les particules extra-fines).
- Le débit inspiratoire, l'accélération du débit et le volume inhalé sont des facteurs importants déterminant la capacité des patients à inhaler efficacement le médicament jusqu'aux voies respiratoires les plus profondes. Les inhalateurs doseurs pressurisés et les inhalateurs à brumisât nécessitent une inspiration lente et profonde, tandis que les inhalateurs à poudre sèche nécessitent une inspiration énergique. Enfin, chaque inhalateur à poudre sèche a une résistance interne unique et les patients doivent créer une énergie turbulente à l'intérieur du dispositif pendant l'inhalation pour désagréger la poudre en fines particules.

En conclusion:
La trithérapie inhalée à dose fixe dans un seul inhalateur peut contribuer à améliorer l'état de santé par rapport à un traitement utilisant plusieurs inhalateurs.

https://goldcopd.org/2024-gold-report

NS ID LU-0306-Revision date 01/2024-LB - Local code 145

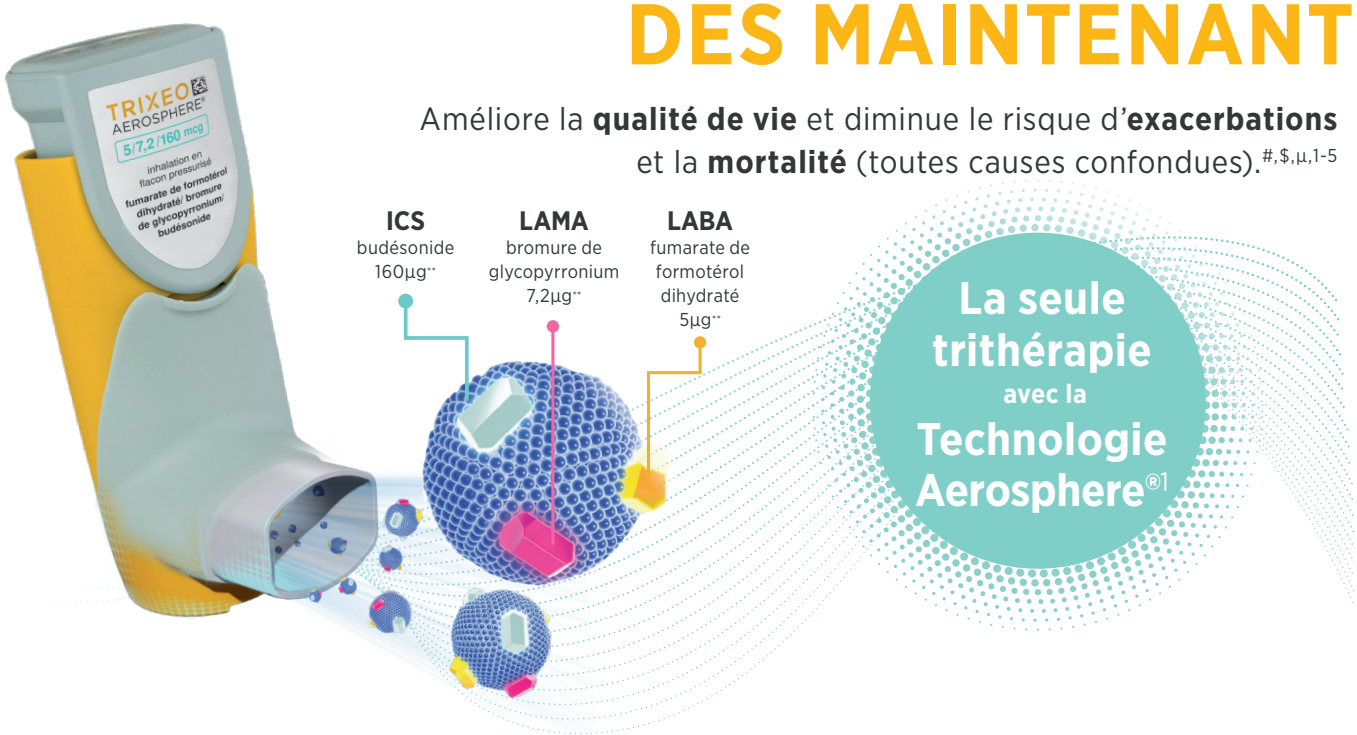
TRIXEO AEROSPHERE®

(fumarate de formotérol dihydraté,
bromure de glycopyrronium et budésonide)
Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Grand-Duché de Luxembourg §

Trixeo Aerosphere® (5/7,2/160 µg/dose)	Prix public TVA incl.	Remboursement
120 doses	€ 63,82	100 %
3 x 120 doses	€ 158,27	100 %

AIDEZ VOS PATIENTS ATTEINTS DE BPCO* DÈS MAINTENANT



Améliore la **qualité de vie** et diminue le risque d'**exacerbations** et la **mortalité** (toutes causes confondues).#,$,µ,1-5

INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Trixeo Aerosphere 5 microgrammes/ 7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque dose délivrée (mesurée à la sortie de l'embout buccal) contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide. Cela correspond à une dose mesurée de 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et 170 microgrammes de budésonide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Suspension de couleur blanche. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** Trixeo Aerosphere est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats obtenus sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Posologie. La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir). En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. Populations particulières. *Patients âgés.* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance rénale.* Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique.* Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique.* Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO. Mode d'administration. Voie inhalée. *Instructions d'utilisation :* Pour une administration satisfaisante du médicament, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. **Remarque :** il est important de recommander au patient : • de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessicant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé. Pour de meilleurs résultats, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation ; • d'amorcer l'inhalateur en l'agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un lavage hebdomadaire ou lorsqu'il est tombé ; • de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler après l'inhalation afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. Lorsque le dispositif Trixeo Aerosphere est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal, et déclenche en même temps l'inhalateur, les substances actives contenues dans l'aérosol suivent l'air inspiré jusque dans les voies aériennes. Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Trixeo Aerosphere avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. Trixeo Aerosphere peut être utilisé avec des chambres d'inhalation telles qu'Aerochamber Plus Flow-Vu (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables.** Résumé du profil de sécurité. Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des β_2-mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des céphalées (2,7 %) et des infections des voies urinaires (2,7 %). Tableau récapitulatif des effets indésirables. Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes.** [*Classe de systèmes d'organes :* Terme préférentiel : Fréquence] : *Infections et infestations :* Candidose orale, Pneumonie : Fréquent. *Affections du système immunitaire :* Hypersensibilité : Peu fréquent ; Angioedème : Fréquence indéterminée. *Affections endocriniennes :* Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple freination de fonction surrénalienne : Très rare. *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* Hyperglycémie : Fréquent. *Affections psychiatriques :* Anxiété, Insomnie : Fréquent ; Dépression, Agitation, Impatiences, Nervosité : Peu fréquent ; Trouble du comportement : Très rare. *Affections du système nerveux :* Céphalées : Fréquent. Étourdissements, Tremblements : Peu fréquent. *Affections oculaires :* Vision trouble (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP), Cataracte, Glaucome : Fréquence indéterminée. *Affections cardiaques :* Palpitations : Fréquent ; Angor, Tachycardie, Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) : Peu fréquent. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Dysphonie, Toux : Fréquent ; Irritation de la gorge, Bronchospasme : Peu fréquent. *Affections gastro-intestinales :* Nausées : Fréquent ; Bouche sèche : Peu fréquent. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Ecchymoses : Peu fréquent. *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Contractures musculaires : Fréquent. *Affections du rein et des voies urinaires :* Infection des voies urinaires : Fréquent ; Rétention urinaire : Peu fréquent. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Douleur thoracique : Peu fréquent. Description de certains effets indésirables. Pneumonie. L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie confirmés rapportés sur une période allant jusqu'à 24 semaines était de 1,9 % (12 patients) avec Trixeo Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté budésonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammes (n = 314) et 1,3 % (4 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes en ouvert (n = 318). Dans l'étude KRONOS, il n'y a eu aucun décès lié à une pneumonie avec Trixeo Aerosphere. L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (effectif de la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 10 %). L'incidence de pneumonie confirmée était de 4,2 % (90 patients) avec Trixeo Aerosphere (n = 2144), 3,5 % (75 patients) avec fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammes (n = 2124), 2,3 % (48 patients) avec FOR/GLY MDI 5/7.2 microgrammes (n = 2125) et 4,5 % (96 patients) avec FOR/BUD MDI 5/160 microgrammes (n = 2136). Dans l'étude ETHOS, il y a eu cinq décès liés à une pneumonie au cours de la phase de traitement de l'étude (deux avec FOR/GLY/BUD MDI 5/7.2/80, trois avec FOR/GLY MDI et aucun avec Trixeo Aerosphere). Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **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/1/20/1498/002 120 doses, EU/1/20/1498/003 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses). **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 11/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. § cns.public.lu.

*Trixeo Aerosphere® est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.[1]

**Chaque dose inhalée. La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir).

#Dans ETHOS, la qualité de vie a été évaluée par le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) comme critère d'évaluation secondaire (Trixeo [n = 2076] et LAMA/LABA (glycopyrronium/fumarate de formotérol) [n = 2017], différence moyenne -1,62 vs LAMA/LABA (glycopyrronium/fumarate de formotérol), IC à 95 % 2,27 à -0,97, p < 0,0001). Le critère primaire de taux d'exacerbations modérées à sévères de la BPCO a été atteint.[3,5]

$Dans ETHOS, le temps jusqu'au décès (toutes causes confondues) était un critère secondaire (TRIXEO [n=2137] vs LAMA/LABA (glycopyrronium/fumarate de formotérol) [n=2120]). Le critère principal d'évaluation concernant le taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères pendant le traitement par TRIXEO Aerosphere® par rapport à FORM/GLY MDI et FORM/BUD MDI a été satisfait. Le pourcentage de mortalité de patients dans chaque bras était de 1,40 % vs 2,64 % ; HR = 0,51; IC à 95% 0,33–0,80; La valeur p est considérée comme non ajustée pour la finalité dans la hiérarchie des tests de contrôle d'erreur de type I sans signification (p = 0.0035).[3]

µDans ETHOS : 28% diminution du risque de la mortalité par rapport au ICS/LABA (HR 0.72, IC à 95% 0.44–1.16 ; p=0.1721) (not significant). TRIXEO n'a pas réduit de manière significative le risque de décès par rapport au FORM/BUD MDI, bien qu'il y ait eu une tendance en faveur du TRIXEO.[3]

RÉFÉRENCES : 1. Trixeo Aerosphere RCP.; **2.** Ferguson GT , et al. Lancet Respir Med 6, 747–758 (2018).; **3.** Rabe KF , et al. New England Journal of Medicine 383, 35–48 (2020).; **4.** Martinez FJ , et al. Am J Respir Crit Care Med 203, 553–564 (2021).; **5.** Supplement to: Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046

NS ID XL-4129-Revision date 02/2024-LB Local code 259

Dr Claude Biéva



Insuffisance cardiaque:
traitement intensif et gliflozines 17

Cardiomyopathies:
imagerie multimodale et analyse génétique 18

Prise en charge des maladies cardiovasculaires
chez le patient diabétique 20

Les syndromes coronariens aigus 22

Les endocardites infectieuses 25

Recommandations ESC 2023

Au cœur de la pratique cardiologique

SOCIETE LUXEMBOURGEOISE DE CARDIOLOGIE

La Société Luxembourgeoise de Cardiologie organisait, le 3 février dernier, une matinée consacrée aux dernières recommandations ESC de l'année 2023. Un seul objectif, mais de taille pour les orateurs: en extraire la quintessence, et rappeler aux nombreux généralistes et spécialistes présents tout ce qu'il faut faire et ne pas faire en pratique quotidienne au cas - bien improbable - où ils ne le sauraient pas. Les thèmes choisis étaient l'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies (Pr Victor Aboyans, CHU Limoges), le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (Dr Christiana Banu, Luxembourg), les syndromes coronariens aigus (Dr Philippe Degrell, CHL Luxembourg) et les endocardites (Dr Rouguiatou Sow, CHL Luxembourg).

Insuffisance cardiaque: traitement intensif et gliflozines



Pourquoi de nouvelles recommandations 2023 alors que les dernières datent d'à peine 2 ans? Pour le Pr Aboyans, depuis 2021, de nouvelles études ont été publiées dont les résultats influencent notre pratique quotidienne. En 2021, nous avions déjà des classes thérapeutiques importantes comme les MRA (antagonistes du récepteur minéralocorticoïde), les bêta-bloquants, les inhibiteurs du SGLT2 et les ACE-I/ARNI dans l'insuffisance cardiaque (IC) symptomatique à fraction d'éjection (FE) réduite (≤40%). Elles contribuent à réduire le risque d'hospitalisation pour IC et la mortalité cardiovasculaire (CV). La question posée est de savoir quelle est la séquence d'introduction de ces traitements.

D'après les présentations du Pr V. Aboyans (CHU Limoges)

L'étude STRONG-HF (2022) a comparé un protocole de titration intensif et rapide des traitements à des soins classiques et progressifs. Les patients du bras «intensif» ont une réduction significative des réadmissions pour IC ou de décès de toutes causes comparé aux patients en soins classiques (15,2% vs 23,3%), indépendamment de la valeur de la FE. Les résultats de l'étude STRONG-HF ont amené une réorganisation de la prise en charge de l'IC aiguë (classe I, niveau B). D'autres études dont EMPULSE ont montré que l'introduction précoce (délai médian de 3 jours), d'un inhibiteur de SGLT2 (iSGLT2) dans l'IC aiguë, réduit les hospitalisations et les décès de toutes causes indépendamment de la FE et du statut diabétique. Une autre étude, DICTATE-AHF (238 patients, une IC aiguë, 52% avec une FE ≤40%), a montré que la dapagliflozine ajoutée à un traitement classique à base de diurétiques permet de diminuer la dose de diurétiques, notamment les diurétiques de l'anse, amenant à réduire le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Comment traiter une IC aiguë selon la valeur de la FE?

En cas de FE ≤40%, les recommandations proposent en première étape le furosémide + MRA + iSGLT2, suivi après stabilisation, de l'introduction du sacubitril valsartan ou d'un IEC, suivi des bêta-bloquants avant la sortie de l'hôpital, pour finir par une modulation des doses de sacubitril et valsartan dans les premières semaines. En cas de FE intermédiaire (41-49%), les 5 piliers comprennent notamment les iSGLT2 pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC ou les décès CV (classe I, niveau A) comme dans les IC à FE réduite. En cas de FE préservée (≥50%), les diurétiques (classe I), les iSGLT2 (dapagliflozine et empagliflozine, classe I) et la prise en charge des facteurs de risque qui contribuent à une FE préservée s'imposent et notamment les co-morbidités CV (HTA) et non-CV (classe I).

IC et co-morbidités

Chez les patients avec un D2 et une insuffisance rénale chronique, les iSGLT2 se donnent en plus des traitements classiques (IEC ou ARA2) sur base de 2 études, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY, qui ont montré que le recours aux iSGLT2 réduit la dégradation de la fonction rénale et améliore le pronostic CV. Dans l'étude DAPA-CKD (4.304 patients insuffisants rénaux, DFG ≥ 25 et ≤ 75 mL/min/1,73 m^2), la dapagliflozine réduit de 44% le risque de dégradation de la fonction rénale et la mortalité (p<0.0001). Dans EMPA-KIDNEY, l'empagliflozine réduit de 28% un critère principal composite incluant la progression de la maladie rénale ou le décès CV par rapport au placebo (13,1% contre 16,9%, HR = 0,72) et de 14% le risque d'hospitalisation toutes causes. Les recommandations 2023 incluent la finérénone (classe I, niveau A) pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC au terme de l'étude FIDELIO-DKD.

IC et carence martiale

Les recommandations reposent sur une méta-analyse de 3 études (CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF et HEART-FID) évaluant le bénéfice de la carboxymaltose ferrique en IV chez 4.501 patients avec une IC à FE réduite ou préservée et une carence martiale. Le HR est de 0,86 pour les hospitalisations cardiovasculaires ou les décès, 0,84 pour les hospitalisations pour IC et 0,97 pour les décès d'origine cardiovasculaire. En pratique, un apport en fer IV est considéré dès que la ferritine est <100 ng/mL ou en cas de ferritine comprise entre 100 et 300 ng/mL avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20%. La supplémentation est recommandée pour améliorer les symptômes et la qualité de vie ou pour réduire les hospitalisations/décès pour IC.

Que retenir?

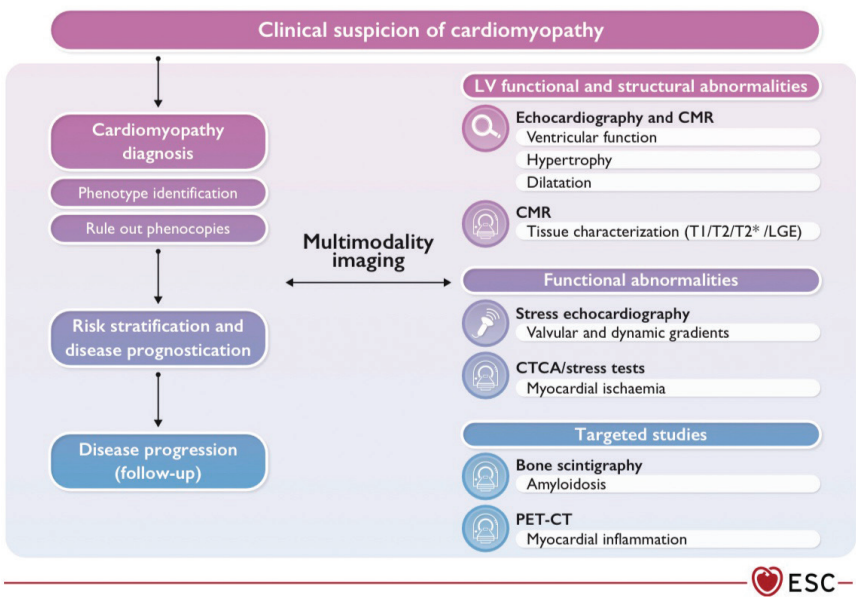
L'actualisation 2023 montre la montée en puissance des iSGLT2 dans toutes les formes d'IC, quelle que soit la FE afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès CV. Cette classe est un pilier du traitement et peut être initiée avant même que l'échographie ne donne la valeur de la FE. Deux études pivotales soutiennent ces recommandations. Dans l'étude *EMPEROR-Preserved* (5.988 patients, FE moyenne: 54%), l'empagliflozine réduit de 21% le critère principal, un composite des décès CV et hospitalisations pour IC, et de 27% les hospitalisations pour IC. Dans l'étude DELIVER (6.263 patients, FEp-FEmr), la dapagliflozine réduit de 18% le risque de décès CV ou d'aggravation de l'IC vs placebo (16,4% vs 19,5%, HR=0,82, p < 0.001), que la FE soit supérieure ou inférieure à 60%. La dapagliflozine diminue les hospitalisations pour IC et les décès CV (RR = 0,77). Soulignons également un NNT égal à 32. ■

Cardiomyopathies: imagerie multimodale et analyse génétique

La nouveauté est une reconsidération des différents phénotypes avec les cardiomyopathies (CM) hypertrophiques, les CM dilatées, une nouvelle entité - la CM ventriculaire gauche non dilatée -, les CM arythmogènes et les CM restrictives. Le fait de parler de CM signifie qu'on a déjà exclu les maladies coronaires ou une maladie valvulaire qui peuvent par elles-mêmes entraîner une CM. Deux points sont à souligner dans les recommandations 2023.

L'échographie cardiaque est importante, mais aussi l'IRM (classe I) pour identifier les différents phénotypes de CM et rechercher des étiologies, génétiques ou autres. À l'IRM peut s'ajouter le coroscanner ou l'imagerie de stress pour s'assurer de l'absence de maladies coronaires ou encore la scintigraphie osseuse pour un diagnostic d'amylose à transthyrétine ou un PET-CT à la recherche d'une inflammation cardiaque. Un 2e point important est l'analyse génétique du fait que les formes familiales doivent être dépistées rapidement. Les patients avec des CMH et mutations sont à plus haut risque de morbi-mortalité en raison de leur évolution vers une insuffisance cardiaque et/ou une mort subite. Le pourcentage de mutations va de 20% à 40% dans les CM dilatées, environ 50% dans les CM arythmogènes du ventricule droit et de 40% à 60% dans les CM hypertrophiques. Les recommandations ESC 2023 plaident pour une enquête génétique approfondie chez le patient et apparentés. La découverte d'anomalies justifie des mesures préventives comme un défibrillateur en cas de mutation sur le gène de la lamine A ou de desminopathies qui sont à très haut risque.

Le fait de parler de CM signifie qu'on a déjà exclu les maladies coronaires ou une maladie valvulaire qui peuvent par elles-mêmes entraîner une CM.



https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiomyopathy-Guidelines

Une nouveauté dans la CMH obstructive

Le traitement comporte les bêta-bloquants ou le vérapamil, éventuellement associés au disopyramide, et l'ablation septale (alcoolisation ou myectomie chirurgicale) dans les formes résistantes. La nouveauté est le mavacamten (MAV), un inhibiteur allostérique oral sélectif de la myosine cardiaque qui est le premier d'une nouvelle classe thérapeutique. Il permet de réduire la contractilité en inhibant l'ATP-ase de la myosine, à l'origine de la formation excessive de ponts myosines-actines caractéristiques de la CMH. L'étude VALOR-HCM-LTE a inclus 112 patients (âge moyen : 60,3 ans) avec une CMHO symptomatique éligibles pour une réduction septale (RS). À la semaine 56, 8,9% des patients sous MAV ont une RS ou sont éligibles versus 19,2% des patients sous placebo cross-over (PCO). La réduction du gradient LVOT est significative et persistante (-34 mmHg sous MAV vs -33,2 mmHg sous PCO). Le MAV figure maintenant dans les recommandations ESC 2023 en 2e intention chez des patients réfractaires au traitement médical et éligibles à une RS.

Que retenir ?

Les CM sont mieux classées en différents phénotypes. L'imagerie multimodale est incontournable pour un diagnostic de certitude. L'analyse génétique est recommandée dans les CMH avec mutations du fait du haut risque de morbi-mortalité. Le mavacamten fait son entrée dans les recommandations, en 2e intention chez des patients réfractaires au traitement médical et éligibles à une ablation septale. ■



MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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

AXURA®
Memantine

MERZ

Prise en charge des **maladies cardiovasculaires** chez le patient diabétique

D'après les présentations du Dr C. Banu (Luxembourg)



La prévalence mondiale du diabète de type 2 (D2) était estimée en 2021 à plus de 529 millions de malades, soit 6,1% de la population. Les prévisions pour 2050 ne sont guère réjouissantes avec une estimation à plus de 1,3 milliard de malades, soit près de 10% de la population. De façon générale les patients avec un D2 présentent 2 à 3 fois plus de maladies cardiovasculaires (MCV) que les personnes non diabétiques et voient leur espérance de vie se réduire en conséquence. Des chiffres qualifiés de «effrayants» par le Dr C. Banu, mais lorsque le D2 se double d'une maladie cardiovasculaire (MCV), la 1re cause de mortalité au monde, on peut parler d'une association toxique et explosive par ses conséquences.



D'après les présentations du Dr C. Banu

Lorsqu'on évoque l'association d'un D2 avec une MCV, 2 scénarios sont possibles selon qu'on est face à un malade qui présente une MCV ou face à un patient qui présente un D2. Chez un patient qui présente une MCV, la recommandation est de dépister le D2 en utilisant la mesure de la glycémie à jeun et/ou de l'hémoglobine glyquée (classe I, niveau A). L'objectif est de limiter le diagnostic tardif en raison du côté silencieux de la pathologie. Si le patient est diabétique, la recommandation est de rechercher les symptômes évocateurs d'une MCV athérosclérotique, mais également à chaque consultation les symptômes évocateurs d'insuffisance cardiaque (IC) et/ou les signes avant-coureurs. En routine, il est également recommandé de pratiquer un bilan rénal à la recherche d'une insuffisance rénale (IR) sur base des CKD-EPOI et de l'UACR (classe I, niveau B). Chez un patient diabétique, la recommandation est de rechercher une MCV et une maladie rénale qui par, elle-même, augmente le risque de MCV. En présence d'un patient qui présente les deux pathologies, il faudra affiner le diagnostic: s'agit-il d'un diabète avec une MCV plutôt athéroscléreuse ou s'agit-il d'un diabète associé à une IC? Cette distinction doit être faite, car pour chaque scénario, il existe un traitement spécifique.

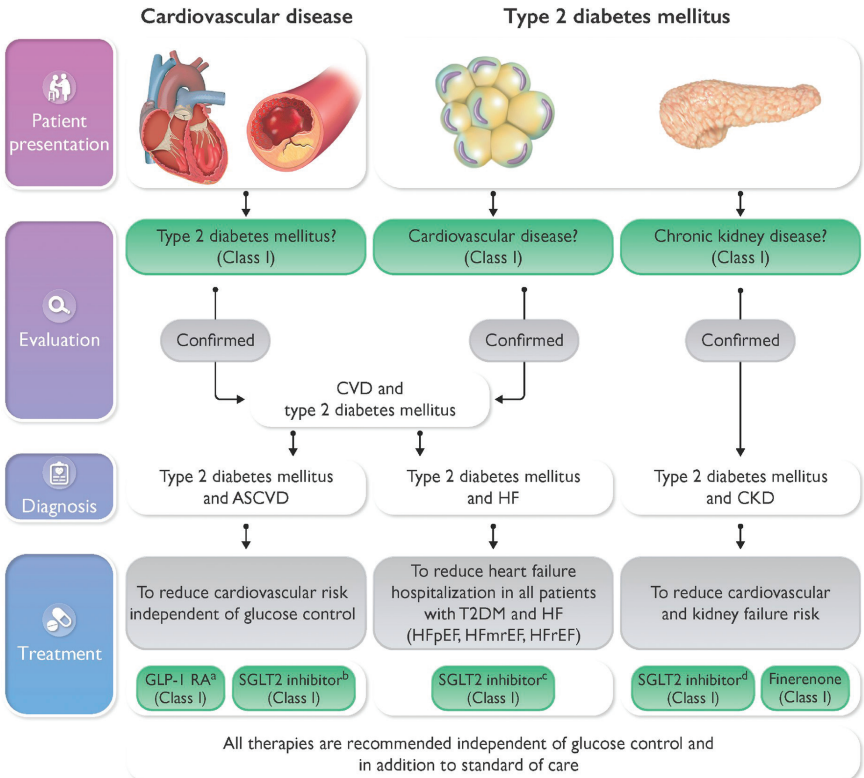
Dans le choix des molécules, la nouveauté est qu'il faut privilégier l'usage d'agents hypoglycémiants avec un bénéfice cardiovasculaire et une sécurité cardiovasculaire démontrés.

Des traitements spécifiques

Chez un patient avec un D2 et une MCV athérosclérotique, la recommandation est un agoniste du récepteur du GLP-1 et/ou un inhibiteur de SGLT2 (iSGLT2) pour réduire le risque CV. Chez le patient avec un D2 plus une IC, il faut introduire un iSGLT2 indépendamment de la fraction d'éjection (FE) de manière à réduire le risque d'hospitalisation.

Chez le patient avec un D2 et une IR, la réduction du risque CV passe par l'introduction d'une statine (classe I). La réduction de l'IR passe par un IEC ou un sartan (classe I). Pour réduire à la fois le risque CV et le risque d'IR, un iSGLT2 peut être introduit en plus du contrôle de la pression sanguine et de la finérénone. L'évaluation de la fonction rénale doit être faite par l'EGFR et le rapport des taux albumine/créatinine urinaires.

En cas d'IR, les patients diabétiques nécessitent un traitement intensif de leur dyslipidémie. S'il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique, un agoniste de GLP-1 peut être ajouté pour son bénéfice cardiovasculaire ou la metformine (classe IIa) ou la pioglitazone



https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines

(classe IIb). Si l'objectif glycémique n'est toujours pas atteint, un agent hypoglycémiant avec une sécurité cardiovasculaire démontrée peut être proposé tel qu'un inhibiteur de DPP4 (tel que la sitagliptine), l'ertugliflozine, une sulfonylurée, une insuline degludec ou un autre agoniste GLP-1 (sémaglutide, etc.). Tous ces traitements sont recommandés indépendamment du contrôle glycémique et se positionnent en plus du traitement classique. Dans le choix des molécules, la nouveauté est qu'il faut privilégier l'usage d'agents hypoglycémiants avec un bénéfice cardiovasculaire et une sécurité cardiovasculaire démontrés. Si le patient est déjà traité par des molécules qui n'offrent pas ces 2 garanties, il est recommandé de les remplacer.

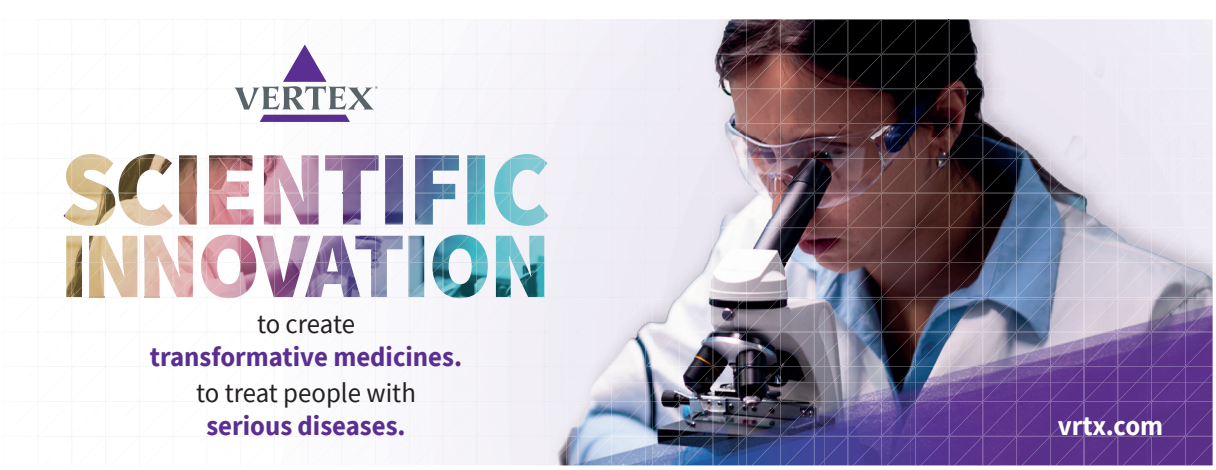
Les nouveautés 2023

Le SCORE2-Diabetes fait son entrée dans les recommandations ESC 2023 (classe I, niveau B) comme un outil d'évaluation du risque CV à privilégier chez les patients diabétiques. Basé sur les paramètres de SCORE2, il intègre la valeur de l'HbA1c et l'ancienneté du diabète. Il offre une estimation à 10 ans du risque d'événements CV chez des patients avec un D2. Il est calibré pour prédire le risque dans les régions d'Europe à risque faible, modéré, élevé ou très élevé.

Le risque CV est également classifié selon les taux en LDL-cholestérol, avec un risque modéré pour un taux < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL, classe I), un haut risque pour un taux < 1,8 mmol/L (classe I) ou un très haut risque pour un taux < 1,4 mmol/L (classe I). Les recommandations mettent aussi l'accent sur la possibilité de réduire le risque CV en agissant sur les habitudes de vie, la pression artérielle, les thérapies antithrombotiques ou une approche multifactorielle de gestion du risque dans le D2. Sont également abordées les arythmies et les maladies artérielles périphériques et aortiques. Que le patient avec un D2 ait ou non une maladie cardiovasculaire, il nécessite une approche holistique.

Que retenir ?

Le SCORE2- Diabetes permet d'estimer à 10 ans le risque CV du patient diabétique. Les antidiabétiques avec un bénéfice et une sécurité cardiovasculaire démontrés doivent être privilégiés et même remplacer des molécules existantes qui n'ont pas fait leurs preuves. Les paramètres à utiliser dans la détermination de l'IR sont l'EGFR et le rapport des taux albumine/créatinine urinaires. La dyslipidémie doit faire l'objet d'un contrôle strict. Les recommandations 2023 font la part belle aux iSGLT2 et aux agonistes du récepteur GLP-1. ■



Les syndromes coronariens aigus



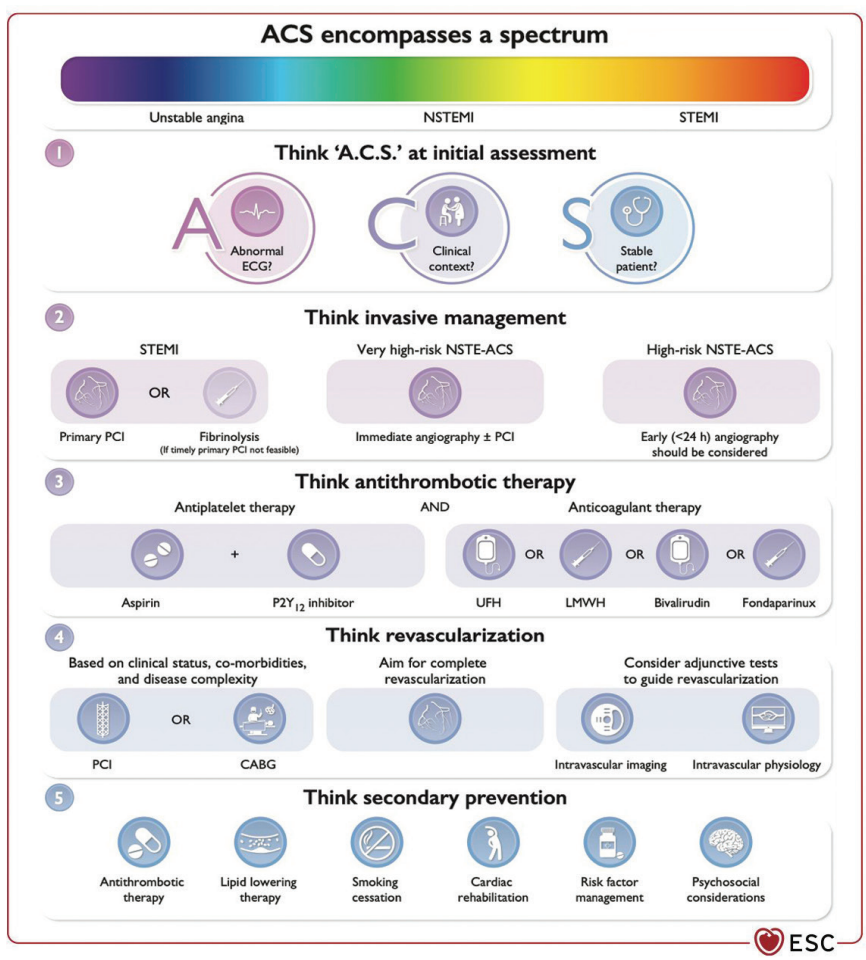
Les syndromes coronariens aigus (SCA) représentent un continuum allant de l'angor instable au STEMI, en passant par le NSTEMI. Selon le Dr Degrell, ils forment une seule et même pathologie, la cardiopathie ischémique instable, distincte du syndrome coronaire chronique. L'évolution du patient peut se faire en heures ou jours. L'ESC propose un algorithme basé sur l'ECG et le contexte clinique pour évaluer la stabilité du patient, orientant ainsi les premières interventions. L'enjeu est de déterminer la nécessité d'une coronarographie urgente ou la possibilité d'attendre, tout en considérant les traitements antithrombotiques, désormais plus complexes avec de nombreuses options disponibles. La question de l'accès préférentiel pour l'angioplastie primaire, radial ou fémoral, et la gestion des atteintes multitronculaires sont cruciales. Ces considérations aiguës ne doivent pas éclipser l'importance du traitement à long terme et des mesures de prévention secondaire.

D'après les présentations du Dr P. Degrell

Les SCA sont des maladies complexes regroupant une variété de symptômes cliniques et de situations. Le diagnostic repose sur l'ECG à 12 dérivations associé à des taux élevés de troponine (Tn) cardiaque ultrasensible. À souligner que l'amélioration de la sensibilité de la mesure de Tn fait que l'angor instable est de plus en plus rare. Sur le plan des symptômes, plus de 80% des patients présentent des douleurs thoraciques. Les 20% restants ont des symptômes atypiques (épigastralgies, douleurs lombaires…) plutôt présents chez des personnes âgées ou des femmes.

Patients STEMI/NSTEMI

Les patients avec un STEMI doivent bénéficier d'une intervention coronarienne percutanée (PCI) primaire en urgence. Une fibrinolyse n'est pas d'application au Luxembourg vu la proximité des structures de soins. Les patients stabilisés avec un NSTEMI ne doivent plus bénéficier d'une PCI en urgence. S'ils sont à très haut risque, ils doivent bénéficier d'une PCI en urgence et d'examens complémentaires (échographie, coronarographie, scanner, etc.) et d'une Tn à H3 qui peut identifier les patients sans SCA et désengorger les urgences (VPN = 99%). Le très haut risque est un patient instable ou en choc cardiogénique, avec une douleur thoracique récurrente ou réfractaire malgré un traitement médical, des arythmies potentiellement mortelles, des complications mécaniques, une insuffisance cardiaque secondaire à l'ischémie, des modifications récurrentes dynamiques du segment ST ou de l'onde T ou une élévation transitoire du ST. Le coroscanner en particulier est indiqué pour son excellente VPN en cas de suspicion de SCA sans Tn élevée surtout chez un patient jeune à faible risque de calcifications coronaires. Un point particulier concerne l'oxygénothérapie qui n'est plus systématiquement recommandée sauf en cas d'hypoxémie documentée (saturation < 90%) (classe I, niveau C).



▼ *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 ci-dessous pour les modalités de déclaration des effets indésirables.*

Dosages	Prix public	Remboursement
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	97,89 €	100%
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	97,89 €	
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	97,89 €	

Rybelsus® 3 mg comprimés. **Rybelsus® 7 mg** comprimés. **Rybelsus® 14 mg** comprimés. **Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications** : Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du sémaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou iSGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du sémaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. Oubli de dose : Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. Populations particulières : *Sujets âgés :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). Liste des effets indésirables : La liste répertorie les effets indésirables du sémaglutide oral rapportés lors des essais de phase 3 et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables (excepté les complications de la rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. *Très fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. *Fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprennent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent). La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. *Peu fréquent :* Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, retard de la vidange gastrique, lithiase biliaire, perte de poids, dysgueusie. *Rare :* Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. Description de certains effets indésirables : *Hypoglycémie :* Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants. *Réactions indésirables gastro-intestinales :* Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. *Complications liées à la rétinopathie diabétique :* Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). *Immunogénicité :* Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. *Augmentation de la fréquence cardiaque :* Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. 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 - www.notifieruneffetindesirable.be. *Luxembourg* : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - www.guichet.lu/pharmacovigilance. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. **Numéros d'AMM** : Rybelsus *3 mg :* EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 09/2023.

RYBELSUS®
semaglutide tablets



Rybelsus® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

1. SPC Rybelsus® 09/2023, Novo Nordisk. **2.** Husain M et al. N Engl J Med 2019; 381:841–851. **3.** Rodbard HW et al. Diabetes Care 2019; 42:2272–2281. **4.** Pratley R et al. Lancet 2019; 394:39–50. **5.** Aroda VR et al. Diabetes Care 2019; 42:1724–32. **6.** Zinman B et al. Diabetes Care 2019; 42:2262–2271. **7.** Thethi TK et al. Diabetes Obes Metab 2020; 22:1263-1277. **8.** Mosenzon O et al. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):172.

* Rybelsus® a démontré une réduction numérique des événements MACE (-21%)[1,2], du cholestérol VLDL[1,3,4], des triglycérides[1-7], de la pression artérielle systolique[1-5] et une réduction significative de l'HbA_{1c} [1-7], du poids corporel[1,2,4-7] , du tour de taille[4,6] et de l'inflammation (hsCRP)[1,3,5,8] par rapport au placebo.

** GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist.

Pour plus d'information, contactez Novo Nordisk : info.nnbelux@novonordisk.com

LU24RYB00003 – FEV 2024

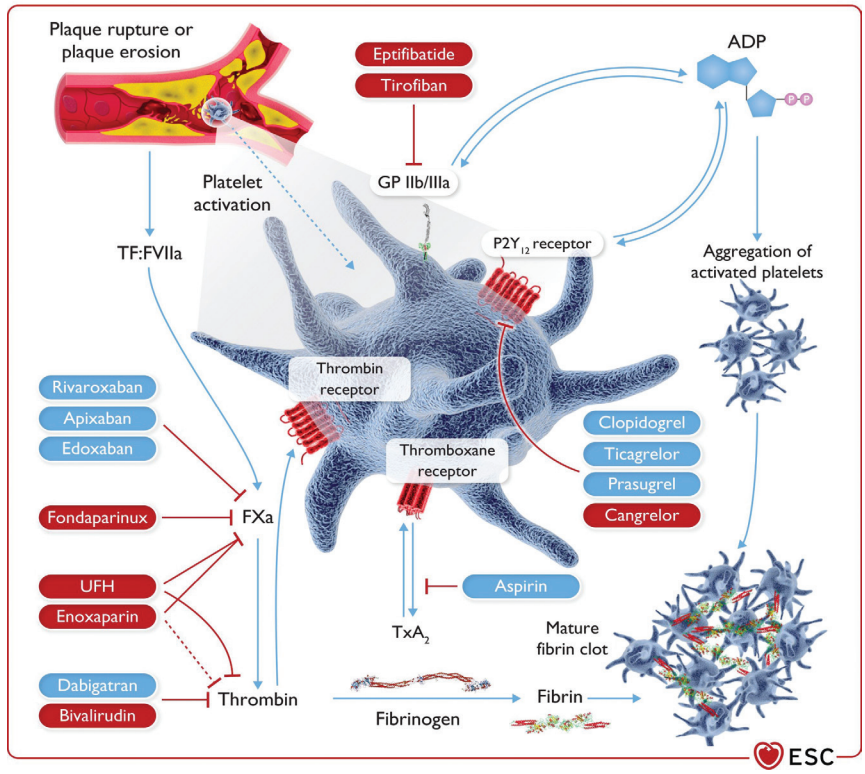
novo nordisk®

Des traitements antithrombotiques complexes

Au fil du temps, de nouvelles molécules sont apparues rendant de plus en plus compliqué le choix du bon antithrombotique pour le bon patient au bon moment. De façon générale, le traitement est recommandé chez tous les patients avec un SCA. Trois options sont offertes: l'aspirine, les inhibiteurs de P2Y12 et les inhibiteurs de GPIIbIIIa sans oublier les AOD. L'aspirine est recommandée pour tous les SCA à une dose de charge initiale de 150 mg à 300 mg et à une dose d'entretien à long terme de 75 mg à 100 mg par jour. Il est recommandé d'associer un inhibiteur du récepteur P2Y12 (prasugrel, ticagrélor, clopidogrel) pendant 12 mois sauf en cas de contre-indications ou de risque élevé de saignement. Le prétraitement avant PCI n'est pas recommandé systématiquement sur base de l'étude Atlantic. Dans le NSTEMI, aucun bénéfice n'apparaît selon que le prasugrel est donné avant ou après PCI dans l'étude COAST, mais le risque hémorragique est notablement plus élevé. Un délai plus court de 1, 3 ou 6 mois peut être discuté en cas de haut risque hémorragique. A contrario, un délai plus long (> 12 mois) peut aussi être discuté si le risque hémorragique est faible et le risque ischémique élevé (présence de stents multiples, récidives, sténoses intrastent, etc.).

Patients multitronculaires

La stratégie de revascularisation (PCI de l'artère coupable vs PCI des autres lésions) se base sur l'état clinique du patient et les co-morbidités, ainsi que sur la complexité de la maladie. Pour les patients multitronculaires avec un choc cardiogénique, seule l'artère coupable est revascularisée lors de la procédure initiale. Pour les patients multitronculaires STEMI et NSTEMI hors choc cardiogénique, après avoir traité l'artère coupable, une revascularisation complète est recommandée soit lors de procédure initiale, soit dans les 45 jours. Pour les patients atteints de STEMI, la décision doit se baser sur la gravité angiographique, tandis que pour les patients atteints de NSTEMI, une évaluation invasive fonctionnelle de la gravité de l'artère non coupable lors de la procédure initiale peut être envisagée.



Prise en charge des co-morbidités

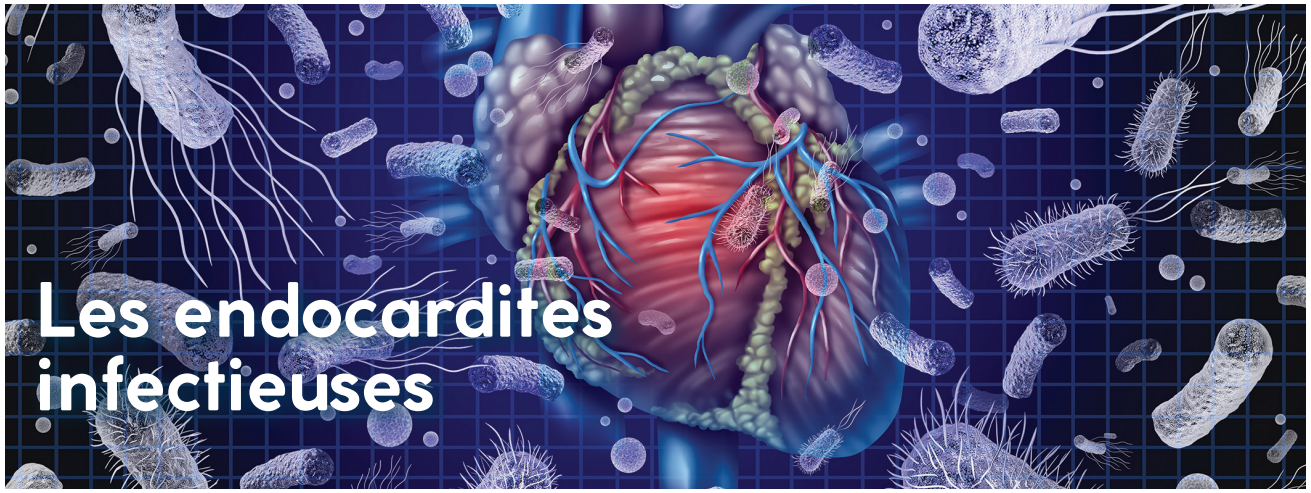
La fonction rénale doit être évaluée par la mesure du débit de filtration glomérulaire chez tous les patients (classe I, niveau A). La stratégie thérapeutique (avec adaptation des doses si nécessaire) est la même que chez les patients avec une fonction rénale normale (classe I, niveau C). La glycémie doit être mesurée lors de la prise en charge initiale chez tous les patients (classe I, niveau B). Il est recommandé d'utiliser des hypoglycémiants dont la sécurité cardiovasculaire est démontrée. Chez les patients cancéreux, la stratégie invasive est recommandée en cas de SCA à haut risque si l'espérance de vie est estimée à plus de 6 mois (classe I, niveau B). L'arrêt du traitement anticancéreux doit être envisagé s'il contribue au SCA (classe i, niveau C).

En prévention secondaire

Tous les patients avec un SCA doivent bénéficier d'un programme de réadaptation cardiaque (classe I, niveau A), avec mesures hygiénodiététiques, arrêt du tabac, régime alimentaire « méditerranéen », activité physique régulière (classe I, niveau B). Les lipides doivent être contrôlés (LDL-cholestérol < 55 mg/dL) par une statine à forte dose (classe I, niveau A), + ézétimibe après 4-6 semaines en cas d'insuccès + un inhibiteur de PCSK9 en cas d'insuccès (classe I, niveau A). Les bêta-bloquants sont recommandés si la FE est ≤ 40% (avec ou sans symptômes d'insuffisance cardiaque). La vaccination contre l'influenza est recommandée chez tous les patients. Le patient doit être acteur de sa prise en charge et comprendre l'utilité et l'effet de son traitement.

À retenir

Les SCA sont une entité clinique avec une grande variété de symptômes, de tableaux cliniques et de prises en charge. Les indications de la PCI sont bien codifiées. Les traitements antithrombotiques sont individualisés selon les situations. Les mesures de prévention secondaires ne doivent pas être sous-estimées. L'approche doit rester centrée sur le patient dans une perspective de médecine de précision assurée par une équipe multidisciplinaire. ■



Les endocardites infectieuses

Les endocardites infectieuses (EI) sont rares, mais néanmoins préoccupantes par leur épidémiologie avec une incidence estimée à 13,8/100.000 personnes/an et une mortalité significative de 0,9/100.000 personnes/an. Les co-morbidités et les pathologies récurrentes sont importantes et lourdes de conséquences pour le système de santé. Face à ce constat, la prévention est primordiale avec une antibioprophylaxie (ABP) indiquée pour les patients à haut risque alors que les mesures préventives seront quant à elles recommandées pour les patients à risque intermédiaire.



D'après les présentations du Dr R. Sow

Le développement d'une endocardite va dépendre d'une voie d'entrée, la cavité buccale ou la peau, une inoculation directe ou lors de procédures invasives, la présence de pathogènes et d'affections prédisposantes.

Les recommandations proposent une classification des patients selon leur risque faible, intermédiaire ou élevé de développer une EI. Les patients à haut risque sont ceux qui ont des antécédents d'EI, ceux avec une valve prothétique, les patients atteints de cardiopathies congénitales cyanogènes non traitées et de cardiopathies congénitales traitées par shunts, conduits ou autres prothèses et les patients qui sont porteurs d'assistance ventriculaire. Les patients à risque intermédiaire sont ceux atteints de cardiopathies rhumatismales, de pathologies valvulaires dégénératives non rhumatismales, les patients avec des anomalies valvulaires congénitales, typiquement les prolapsus mitraux, les patients équipés de dispositifs cardiaques du type pacemaker et les patients atteints de cardiomyopathies hypertrophiques.

Quels sont les critères diagnostiques ?

Le diagnostic est basé d'abord sur la suspicion clinique (analyse des symptômes, examen clinique, identification des facteurs de risque), ensuite sur des données microbiologiques (hémocultures), et enfin sur l'imagerie à la recherche de lésions cardiaques reliées à l'EI. Les critères de diagnostic sont répartis en 2 catégories, majeurs et mineurs, assorties d'une classification selon que le diagnostic est définitif, possible ou exclu. Des hémocultures positives et une imagerie positive sont des critères majeurs. Des cardiopathies prédisposantes, une fièvre ou des manifestations immunologiques (facteur rhumatoïde, etc.) sont des critères mineurs. Sitôt l'EI classée, des algorithmes spécifiques sont proposés selon les situations, EI sur valves natives ou valves prothétiques ou associées à un dispositif implantable.

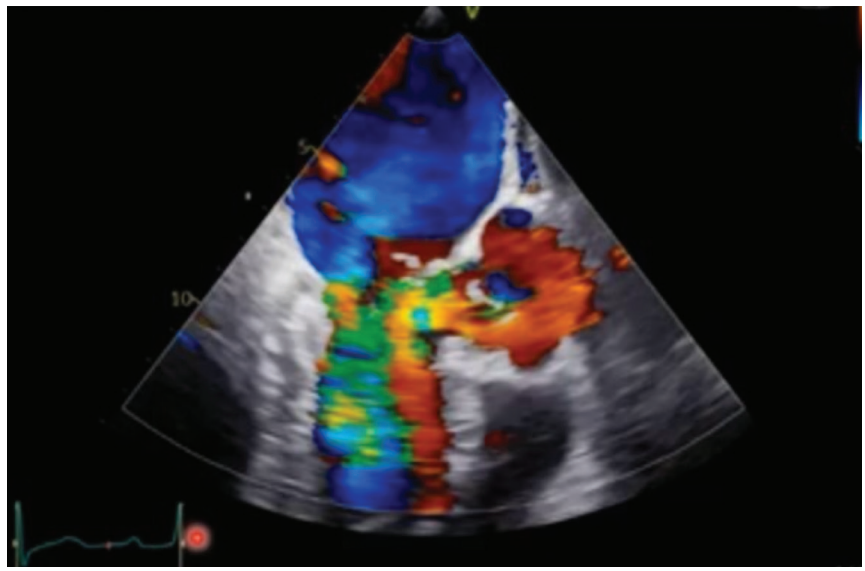
La place de l'imagerie

L'échographie transthoracique (ETT) est recommandée en première ligne dans toutes les EI suspectes. La nouveauté est que l'échographie transœsophagienne (ETO) est maintenant recommandée lorsque la ETT est négative et la suspicion clinique avérée. Elle peut documenter la végétation ainsi que les lésions valvulaires et périvalvulaires. L'échographie doit être considérée en présence de bactériémies à S.aureus, E.fecalis et Streptococcus spp (classe IIa, niveau B).

Au cours du suivi, une ETO est recommandée chez le patient stabilisé avant la substitution d'une antibiothérapie IV par une antibiothérapie per os. Les examens ETT/ETO sont aussi recommandés dès que de nouvelles complications sont suspectées (embolisme, fièvre persistante, bactériémie, insuffisance cardiaque, abcès, AVB, etc.). Les nouvelles recommandations incluent aussi le CT-scan cardiaque pour évaluer les complications paravalvulaires ou périprothétiques, mais aussi les lésions valvulaires si l'échographie n'est pas formelle. Un [18F]FDG-PET-CT peut être envisagé en cas d'EI liée à un dispositif implantable.

Antibiothérapie prophylactique

Une ABP est d'office recommandée (classe I) pour tous les patients à haut risque, y compris ceux porteurs de dispositifs d'assistance ventriculaire ou qui sont en liste d'attente pour une transplantation cardiaque. Des mesures plus générales de prévention des bactériémies sont préconisées chez des patients à risque intermédiaire, incluant une hygiène buccale correcte, une surveillance dentaire au moins 2x/an chez les patients à haut risque et 1x/an pour les autres. S'ajoutent à cela les désinfections des plaies, des antibiotiques pour n'importe quelle infection bactérienne, l'évitement des piercings et des tatouages, la limitation des cathéters et des procédures invasives quand c'est possible. Le choix de l'antibiotique est décrit dans les recommandations 2015 si ce n'est que la clindamycine a été retirée pour les patients qui ne peuvent pas recevoir d'amoxicilline en raison de la survenue d'effets secondaires importants. La recommandation est une dose unique 30 à 60 minutes avant le geste. L'ABP concerne tous les gestes qui touchent à la gencive ou à la région périapicale de la dent. Les procédures non dentaires rentrent dans les nouvelles recommandations, de même que les procédures cardiaques, notamment en raison de l'utilisation de cathéters et de matériel prothétique et d'un accès chirurgical ou percutané. À titre d'exemple, une ABP couvrant la flore cutanée classique y compris Enterococcus spp et S. aureus doit être envisagée avant un TAVI ou d'autres procédures valvulaires transcathéter. L'éducation du patient à haut risque est également une donnée importante dans la prévention des EI.



https://escardio.eu.crossknowledge.com/site/path/409?origin=sso#tab/path/activity/9197

Traitement de l'endocardite

Le traitement reste difficile et requiert une équipe multidisciplinaire constituée d'un cardiologue, d'un chirurgien, d'un microbiologiste, d'un infectiologue… Les antibiothérapies, tant empiriques que ciblées, sont inchangées par rapport aux recommandations 2015. La durée est ajustée selon qu'il s'agit d'une EI sur prothèse valvulaire (> 6 semaines) ou sur valve native (< 6 semaines). La nouveauté vient de la possibilité d'un relais per os de l'antibiothérapie iv (classe IIb) après au moins 10 jours (7 jours après une chirurgie cardiaque), si l'EI est due à un groupe sélectionné de bactéries (responsables de l'EI dans 80% des cas), si l'état du patient est cliniquement stable et en l'absence de complications à la ETO (abcès, anomalies valvulaires). Ce changement de paradigme est associé à une durée d'hospitalisation plus courte et à de meilleurs résultats cliniques à long terme pour des critères de mortalité, embolies, chirurgies non planifiées, récidive de l'EI.

2023 ESC Guidelines on Endocarditis

ESC

Novel: a new outpatient paradigm for antibiotic therapy

Recommendations	Class	Level
Outpatient parenteral or oral antibiotic treatment should be considered in patients with left-sided IE caused by *Streptococcus* spp., *E. faecalis*, *S. aureus*, or CoNS who were receiving appropriate i.v. antibiotic treatment for at least 10 days (or at least 7 days after cardiac surgery), are clinically stable, and who do not show signs of abscess formation or valve abnormalities requiring surgery on TOE. [Sans titre]	IIa	A
Outpatient parenteral antibiotic treatment is not recommended in patients with IE caused by highly difficult-to-treat microorganisms, liver cirrhosis (Child-Pugh B or C), severe cerebral nervous system emboli, untreated large extracardiac abscesses, heart valve complications, or other severe conditions requiring surgery, severe post-surgical complications, and PWID-related IE.	III	C

©ESC

www.escardio.org/guidelines

2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis (European Heart Journal; 2023 – doi: 10.1093/eurheartj/ehad193)

Que retenir ?

Le diagnostic d'EI est fondé sur une suspicion clinique, des hémocultures et des signes évocateurs à l'imagerie. L'ETT est la technique de choix pour le diagnostic, associée à une imagerie multimodale à la recherche de complications et de la source de la bactériémie. Des algorithmes de diagnostic sont proposés en cas de EVN/EVP et EI associée à un DECI. Sitôt le patient stabilisé, une antibiothérapie per os peut être envisagée. Le team endocardite est au centre des décisions thérapeutiques. L'ABP est similaire à ce qui était décrit en 2015 hormis le retrait de la clindamycine. Les indications chirurgicales sont celles de 2015 avec 3 tableaux cliniques: l'insuffisance cardiaque, l'infection non contrôlée, un risque élevé d'embolie ou une embolie établie. ■

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL



REACH BEYOND
with IMFINZI

NOW APPROVED IN

- **Unresectable stage III NSCLC**[1]
- **Extensive stage SCLC**[2]
- NEW **Advanced hepatocellular carcinoma**[3]
- **Advanced biliary tract cancer**[4]

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

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

NS ID XL-4016-Revision date 01/2024-LB Local code 20

AstraZeneca

INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). IMFINZI, en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC). IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). Cancer des voies biliaires (CVB). IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) non résécable ou métastatique. Carcinome hépatocellulaire (CHC). IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable.IMFINZI, en association avec le trémélimumab, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable. **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé. Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Posologie. La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association thérapeutique est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association thérapeutique. Indication - Monothérapie :** CBNPC localement avancé : **Dose recommandée d'IMFINZI :** 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines[a] ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois[b]. **Indication - Monothérapie :** CHC : **Dose recommandée d'IMFINZI :** 1 500 mg toutes les 4 semaines[a] ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. **Indication - Association thérapeutique :** CBNPC métastatique : **Dose recommandée d'IMFINZI :** Au cours d'une chimiothérapie à base de platine : 1 500 mg[c] en association avec le trémélimumab 75 mg[c,d] et une chimiothérapie à base de platine[e] toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles (12 semaines) ; Après la chimiothérapie à base de platine :1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie et selon l'histologie traitement d'entretien[e,f] par pemetrexed toutes les 4 semaines ; Une cinquième dose de trémélimumab 75 mg[g,h] doit être administrée à la semaine 16 en même temps qu'IMFINZI ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. **Indication - Association thérapeutique :** CBPC-SE : **Dose recommandée d'IMFINZI :** 1 500 mg[i] en association avec une chimiothérapie[e] toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. **Indication - Association thérapeutique :** CVB : **Dose recommandée d'IMFINZI :** 1 500 mg[i] en association avec une chimiothérapie[e] toutes les 3 semaines (21 jours) jusqu'à 8 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. **Indication - Association thérapeutique :** CHC : **Dose recommandée d'IMFINZI :** 1 500 mg[k] d'IMFINZI administrés en association avec 300 mg[k] de trémélimumab en une seule dose au jour 1 du cycle 1, suivis d'IMFINZI en monothérapie toutes les 4 semaines ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. [a] Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [b] Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. [c] Chez les patients ayant un CBNPC métastatique et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. Chez les patients pesant 34 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalant à 1 mg/kg de trémélimumab jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 34 kg. [d] Lorsque IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du trémélimumab pour les informations sur la posologie. [e] Lorsque IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie à base de platine, se référer aux RCP du nab-paclitaxel, de la gemcitabine, du pemetrexed et du carboplatine ou du cisplatine pour les informations sur la posologie. [f] Envisager un traitement d'entretien par pemetrexed pour les patients atteints de tumeurs non épidermoïdes qui ont reçu un traitement par pemetrexed et carboplatine/cisplatine pendant la phase de chimiothérapie à base de platine. [g] En cas de retard de dose(s), une cinquième dose de trémélimumab peut être administrée après la semaine 16, en même temps IMFINZI. [h] Si les patients reçoivent moins de 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, les cycles restants de trémélimumab (jusqu'à un total de 5) en association avec IMFINZI doivent être administrés pendant la phase de chimiothérapie post-platine. [i] Chez les patients ayant un CBPC-SE et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids à 20 mg/kg d'IMFINZI. En association avec une dose de chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours), suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [j] Chez les patients ayant un CVB et pesant 36 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids à 20 mg/kg d'IMFINZI. En association avec une dose de chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours), suivi de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 36 kg. [k] Chez les patients ayant un CHC et pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. Chez les patients pesant 40 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids équivalant à 4 mg/kg de trémélimumab jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 40 kg. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles, voir Tableau 2. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables à médiation immunitaire sont décrites dans le Tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). En cas d'utilisation en association avec le trémélimumab, se référer également au RCP du trémélimumab. **Tableau 2. Modifications de traitement et recommandations de prise en charge pour IMFINZI ou IMFINZI en association avec le trémélimumab [Effets indésirables / Intensité[a] / Modification du traitement / Traitement par corticoïdes sauf indication contraire] : Pneumopathie à médiation immunitaire / pneumopathie interstitielle :** Intensité[a] : Grade 2 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Hépatite à médiation immunitaire :** Intensité[a] : ALAT ou ASAT > 3 - ≤5 x LSN ou bilirubine totale > 1,5 - ≤ 3 x LSN ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : ALAT ou ASAT > 5 - ≤ 10 x LSN ; Modification du traitement : Suspendre IMFINZI et arrêter définitivement le trémélimumab (le cas échéant) ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : ALAT ou ASAT > 3 x LSN concomitant avec bilirubine totale > 2 x LSN[b] ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : ALAT ou ASAT > 10 x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Hépatite à médiation immunitaire dans le cadre d'un CHC (ou envahissement tumoral secondaire du foie avec des valeurs initiales anormales) :** Intensité[a] : ALAT ou ASAT > 2,5 - ≤ 5 x VI et ≤ 20 x LSN ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : ALAT ou ASAT > 5 - 7 x VI et ≤ 20 x LSN ou ALAT ou ASAT 2,5 - 5 x VI et ≤ 20 x LSN concomitant avec bilirubine totale > 1,5 - < 2 x LSN[b] ; Modification du traitement : Suspendre IMFINZI et arrêter définitivement le trémélimumab (le cas échéant) ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : ALAT ou ASAT > 7 x VI ou > 20 x LSN en fonction de ce qui interviendra en premier ou bilirubine > 3 x LSN ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Colite ou diarrhée à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 3 pour IMFINZI en monothérapie ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 3 pour IMFINZI + trémélimumab ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Perforation intestinale[c] :** Intensité[a] : Tout grade ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Consulter immédiatement un chirurgien en cas de suspicion de perforation intestinale. **Hyperthyroïdie à médiation immunitaire, thyroïdite :** Intensité[a] : Grade 2 - 4 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Traitement symptomatique, voir rubrique 'Effets indésirables'. **Hypothyroïdie à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 - 4 ; Modification du traitement : Pas de changements ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué. **Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire ou hypophysite / hypopituitarisme :** Intensité[a] : Grade 2 - 4 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué. **Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 - 4 ; Modification du traitement : Pas de changements ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué. **Néphrite à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 avec créatininémie > 1,5 - 3 x (LSN ou valeur initiale) ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3 6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Eruption cutanée ou dermatite à médiation immunitaire (incluant pemphigoïde) :** Intensité[a] : Grade 2 pendant > 1 semaine ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 3 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; **Myocardite à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 - 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie[e]. **Myosite / Polymyosite à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 ou 3 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement[e] ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Réactions liées à la perfusion :** Intensité[a] : Grade 1 ou 2 ; Modification du traitement : Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion ; Intensité[a] : Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement. **Infection :** Intensité[a] : Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable. **Myasthénie grave :** Intensité[a] : Grade 2 - 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Myélite transverse à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Tous grades confondus ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Méningite à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Encéphalite à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 - 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Syndrome de Guillain Barré à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 - 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Autres effets indésirables à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 ou 3 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a] : Grade 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Effets indésirables non à médiation immunitaire :** Intensité[a] : Grade 2 et 3 ; Modification du traitement : Suspendre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale ; Intensité[a] : Grade 4 ; Modification du traitement : Arrêter définitivement[d]. [a] Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale ; VI : valeur initiale. [b] Pour les patients ayant une autre cause, suivre les recommandations pour les augmentations de l'ASAT ou de l'ALAT sans élévation simultanée de la bilirubine. [c] Si l'ASAT et l'ALAT sont inférieures ou égales à la LSN basale chez les patients présentant une atteinte hépatique, suspendre ou arrêter définitivement le durvalumab en fonction des recommandations pour les hépatites sans atteinte hépatique. [d] L'effet indésirable est uniquement associé à IMFINZI en association avec le trémélimumab. [e] En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. [f] Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. [g] A l'exception des anomalies biologiques de grade 4, pour lesquelles la décision d'interrompre le traitement doit être fondée sur les signes/symptômes cliniques qui les accompagnent et sur le jugement clinique. En ce qui concerne les effets indésirables à médiation immunitaire suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. En fonction de l'intensité de l'effet indésirable, IMFINZI et/ou le trémélimumab devront être suspendus et des corticoïdes devront être administrés. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques doit être envisagée s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI et/ou le trémélimumab peuvent être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI et/ou le trémélimumab devront être définitivement arrêtés pour les effets indésirables à médiation immunitaire récurrents de grade 3 (sévères) et pour tout effet indésirable à médiation immunitaire de grade 4 (menaçant le pronostic vital), à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal de substitution. *Populations particulières. Sujet âgé.* Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). *Insuffisance rénale.* Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique.* Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont trop limitées pour établir des conclusions chez cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique.* La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies en ce qui concerne le CBNPC, le CBPC, le CVB et le CHC. Aucune donnée n'est disponible. En dehors de ses indications autorisées, IMFINZI en association avec le trémélimumab a été étudié chez des enfants âgés de 1 à 17 ans atteints de neuroblastome, de tumeur solide et de sarcome, cependant les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure que les bénéfices d'une telle utilisation l'emportent sur les risques. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP. Mode d'administration. IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. *IMFINZI en association avec une chimiothérapie.* Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, IMFINZI est administré avant la chimiothérapie à base de platine le même jour. *IMFINZI en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine.* Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, le trémélimumab est administré en premier, puis IMFINZI, et enfin la chimiothérapie à base de platine le même jour. Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une cinquième dose de trémélimumab et avec un traitement d'entretien par pemetrexed à la semaine 16, le trémélimumab est administré en premier, puis IMFINZI, et enfin le traitement d'entretien par pemetrexed le même jour. IMFINZI, le trémélimumab et la chimiothérapie à base de platine sont administrés sous forme de perfusions intraveineuses distinctes. IMFINZI et le trémélimumab sont administrés chacun sur une durée d'une heure. Pour la chimiothérapie à base de platine, se reporter au RCP pour plus d'informations sur l'administration. Pour le traitement d'entretien par pemetrexed, se reporter au RCP pour plus d'informations sur l'administration. Il convient d'utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts à chaque perfusion. Durant le cycle 1, la perfusion de trémélimumab doit être suivie de la perfusion d'IMFINZI qui doit débuter environ 1 heure (2 heures maximum) après la fin de la perfusion de trémélimumab. La perfusion de chimiothérapie à base de platine doit débuter environ 1 heure (2 heures au maximum) après la fin de la perfusion d'IMFINZI. En l'absence de problème cliniquement significatif au cours du cycle 1, les cycles suivants d'IMFINZI peuvent, à la discrétion du médecin, être administrés immédiatement après le trémélimumab et la durée qui sépare la fin de la perfusion d'IMFINZI et le début de la chimiothérapie peut être réduite à 30 minutes. *IMFINZI en association avec le trémélimumab.* Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec le trémélimumab, administrer le trémélimumab avant IMFINZI, le même jour. IMFINZI et trémélimumab sont administrés sous forme de perfusions intraveineuses distinctes. Voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP pour les instructions de reconstitution et de dilution. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables.** Résumé du profil de tolérance. *IMFINZI en monothérapie.* La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 4 045 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, de 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou de 1 500 mg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (18,7 %), diarrhées (16,1 %), éruption cutanée (15,5 %), arthralgie (13,8 %), fièvre (13,0 %), douleur abdominale (13,0 %), infections des voies respiratoires supérieures (12,1 %), prurit (11,4 %) et hypothyroïdie (10,9 %). Les effets indésirables de grade CTCAE ≥3 les plus fréquent (> 2 %) ont été la pneumonie (3,6 %) et l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (2,9 %). Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 3,7 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement était la pneumopathie inflammatoire (0,9 %) et la pneumonie (0,7 %). Le traitement par IMFINZI a été différé ou interrompu pour cause d'effets indésirables chez 13,0 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit au report ou à l'interruption du traitement étaient la pneumonie (2,2 %) et l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (2,2 %). La tolérance d'IMFINZI en monothérapie chez les patients traités pour un CHC repose sur les données obtenues chez 492 patients et correspond au profil de tolérance global du groupe traité par IMFINZI en monothérapie (N = 4 045). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée, douleurs abdominales (17,9 %), diarrhées (15,9 %), prurit (15,4 %) et éruption cutanée (15,2 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (8,1 %) et les douleurs abdominales (2,2 %). Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 3,7 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (0,8 %) et l'hépatite (0,6 %). Le traitement par IMFINZI a été différé ou interrompu pour cause d'effets indésirables chez 11,6 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit au report ou à l'interruption du traitement était l'aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (5,9 %). *IMFINZI en association avec la chimiothérapie.* La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données poolées chez 603 patients de 2 études (TOPAZ-1 et CASPIAN). Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : neutropénie (53,1 %), anémie (43,9 %), nausées (37,5 %), fatigue (36,8 %), thrombopénie (28,0 %), constipation (25,4 %), diminution de l'appétit (22,6 %), douleurs abdominales (18,4 %), alopécie (18,4 %), leucopénie (17,2 %), vomissements (16,9 %), fièvre (15,1%), éruption cutanée (14,8%), diarrhée (13,8%), aspartate aminotransférase augmentée ou alanine aminotransférase augmentée (10,9 %), toux/toux productive (10,8 %), et prurit (10,4 %). Les effets indésirables de grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la neutropénie (35,2 %), l'anémie (17,4 %), la thrombopénie (11,1 %), la leucopénie (7,1 %), la fatigue (5,0 %), la neutropénie fébrile (3,0 %), l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (2,8 %), et la pneumonie (2,5 %). Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 2,0 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement était la fatigue (0,3 %). Le traitement par IMFINZI a été différé ou interrompu pour cause d'effets indésirables chez 29,2 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'interruption du traitement étaient la neutropénie (17,1 %), l'anémie (3,8 %), la thrombopénie (4,3 %), la leucopénie (3,5 %), la fatigue (1,7 %) et la fièvre (1,3 %). *IMFINZI en association avec le trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine.* La tolérance d'IMFINZI administré en association avec le trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie repose sur les données chez 330 patients ayant un CBNPC métastatique. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient les suivants : anémie (49,7 %), nausées (41,5 %), neutropénie (41,2 %), fatigue (36,1 %), éruption cutanée (25,8 %), thrombopénie (24,5 %) et diarrhée (21,5%). Les effets indésirables de grade CTCAE ≥ 3 les plus fréquents (> 2 %) ont été la neutropénie (23,9 %), l'anémie (20,6 %), la pneumonie (9,4 %), la thrombopénie (8,2 %), la leucopénie (5,5 %), la fatigue (5,2 %), la lipase augmentée (3,9 %), l'amylase augmentée (3,6 %), la neutropénie fébrile (2,4 %), la colite (2,1 %) et l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (2,1 %). Le traitement par IMFINZI a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 8,5 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient la pneumonie (2,1 %) et la colite (1,2 %). Le traitement par IMFINZI a été interrompu pour cause d'effets indésirables chez 49,4 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'interruption du traitement étaient la neutropénie (16,1 %), l'anémie (10,3 %), la thrombopénie (7,3 %), la leucopénie (5,8 %), la pneumonie (5,2 %), l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (4,8 %), la colite (3,3 %) et la pneumopathie inflammatoire (3,3 %). *IMFINZI en association avec le trémélimumab 300 mg.* La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une dose unique de 300 mg de trémélimumab repose sur les données poolées (pool CHC) obtenues chez 462 patients atteints d'un CHC ayant participé à l'étude HIMALAYA et ayant reçu au moins une dose d'IMFINZI (n=462). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient : douleurs abdominale (19,7 %), aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (18,0 %), fièvre (13,9 %), hypothyroïdie (13,0 %), toux/toux productive (10,8 %), œdème périphérique (10,4 %) et lipase augmentée (10,0 %) (voir Tableau 4). Les effets indésirables de grade les plus fréquents (Grade CTCAE ≥ 3) étaient l'aspartate aminotransférase augmentée ou l'alanine aminotransférase augmentée (8,9 %), la lipase augmentée (7,1 %), l'amylase augmentée (4,3 %) et la diarrhée (3,9 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la colite (2,6 %), la diarrhée (2,4 %), la pneumonie (2,2 %) et l'hépatite (1,7 %). Le traitement de l'étude a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 6,5 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient les suivants : hépatite (1,5 %) et aspartate aminotransférase augmentée/alanine aminotransférase augmentée (1,3 %). La gravité des effets indésirables des médicaments a été évaluée sur la base du CTCAE, définissant le grade 1=léger, le grade 2=modéré, le grade 3=sévère, le grade 4=menace vitale et le grade 5=décès. Liste tabulée des effets indésirables. Le Tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données poolées de tolérance pour IMFINZI en monothérapie (n=4 045) et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie (n=603). Sauf indication contraire, le Tableau 4 liste l'incidence des effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine dans l'étude POSEIDON (N=330) et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une dose unique de trémélimumab 300 mg dans le pool CHC (N=462). Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie 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), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI [IMFINZI en monothérapie \ IMFINZI en association avec une chimiothérapie]. Infections et infestations :** Très fréquent : [IMFINZI en monothérapie :] Infections des voies respiratoires supérieures[a]. Fréquent : [IMFINZI en monothérapie :] Pneumonie[b,c], Grippe, Candidose buccale, Infections dentaires et des tissus mous buccaux[a] / [IMFINZI en association avec une chimiothérapie :] Pneumonie

cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. [c] inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence rapportée dans les études achevées et en cours est peu fréquent. [m] une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique sponsorisé en cours, en dehors des données poolées. [n] inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. [o] inclut fatigue et asthénie. [z] inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. [aa] inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. **Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en association avec le trémélimumab [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine / IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg]. Infections et infestations :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Infections des voies respiratoires supérieures[a], Pneumonie[b]. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Grippe, Candidose buccale / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Infections des voies respiratoires supérieures[a], Pneumonie[b], Grippe, Infections dentaires et des tissus mous buccaux[c]. Peu fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Infections dentaires et des tissus mous buccaux[c] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Candidose buccale. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Anémie[d], Neutropénie[d,e], Thrombopénie[d,f], Leucopénie[d,g]. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Neutropénie fébrile, Pancytopénie[h]. Peu fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Thrombopénie immunitaire. Fréquence indéterminée : [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Thrombopénie immunitaire[b]. **Affections endocriniennes :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Hypothyroïdie[i] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Hypothyroïdie[i]. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Hyperthyroïdie, Insuffisance surrénalienne, Hypopituitarisme/hypophysite, Thyroïdite[j] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Hyperthyroïdie, Thyroïdite[k], Insuffisance surrénalienne. Peu fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Diabète insipide, Diabète sucré de type 1 / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Hypopituitarisme/hypophysite. Fréquence indéterminée : [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Diabète insipide[b], Diabète sucré de type 1[b]. **Affections du métabolisme et de la nutrition :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Diminution de l'appétit[l]. **Affections du système nerveux :** Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Neuropathie périphérique[d,r] / Peu fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Encéphalite[m] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Myasthénie grave[b], Méningite[l]. Fréquence indéterminée : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Myasthénie grave[n], Syndrome de Guillain-Barré[n], Méningite[n] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Syndrome de Guillain-Barré[n], Encéphalite[n]. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Myocardite[o] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Myocardite. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Toux / toux productive / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Toux / toux productive. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Pneumopathie inflammatoire[p], Dysphonie / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Pneumopathie inflammatoire[p]. Peu fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Pneumopathie interstitielle diffuse / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Dysphonie, Pneumopathie interstitielle diffuse. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Nausées[d], Diarrhées, Constipation[d], Vomissements[d] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Diarrhées, Douleurs abdominales[q]. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Stomatite[d,r], Amylase augmentée[m], Douleurs abdominales[q], Lipase augmentée[m], Colite[s], Pancréatite[t] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Lipase augmentée, Amylase augmentée, Colite[s], Pancréatite[t]. Fréquence indéterminée : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Perforation intestinale[b], perforation du gros intestin[b] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Perforation intestinale[b], perforation du gros intestin[b]. **Affections hépatobiliaires :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée[r] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée[u]. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Hépatite[v] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Hépatite[v]. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Alopécie[d], Eruption cutanée[w], Prurit / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Eruption cutanée[w], Prurit. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Dermatite, Sueurs nocturnes, Pemphigoïde / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Pemphigoïde. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Arthralgie. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Myalgie / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Myalgie. Peu fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Myosite, Polymyosite / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Myosite, Polymyosite. **Affections du rein et des voies urinaires :** Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Créatininémie augmentée, Dysurie / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Créatininémie augmentée, Dysurie. Peu fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Néphrite, Cystite non infectieuse / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Néphrite[x]. Fréquence indéterminée : [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Cystite non infectieuse[b]. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Fatigue[d], Fièvre / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Fièvre, Œdème périphérique[z]. Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Œdème périphérique[z]. **Lésions, intoxication et complications liées aux procédures :** Fréquent : [IMFINZI en association avec trémélimumab 75 mg et une chimiothérapie à base de platine :] Réaction liée à la perfusion[aa] / [IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg :] Réaction liée à la perfusion[aa]. [a] inclut laryngite, nasopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. [b] inclut pneumonie à Pneumocystis jirovecii, pneumonie et pneumonie bactérienne. [c] inclut parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. [d] l'effet indésirable ne s'applique qu'à la chimiothérapie dans l'étude POSEIDON. [e] inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles. [f] inclut diminution du nombre de plaquettes et thrombopénie. [g] inclut leucopénie et diminution du nombre de globules blancs. [h] l'effet indésirable n'a pas été observé dans le pool CHC, mais a été rapporté chez des patients traités par IMFINZI ou IMFINZI+trémélimumab dans des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca. [i] inclut augmentation de l'hormone thyréostimulante dans le sang, hypothyroïdie et hypothyroïdie à médiation immunitaire. [j] inclut hypothyroïdie à médiation immunitaire, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. [k] inclut thyroïdite auto-immune. [l] inclut encéphalite et encéphalite auto-immune. [m] l'effet indésirable n'a pas été observé dans l'étude POSEIDON, mais a été rapporté chez des patients traités par IMFINZI ou IMFINZI+trémélimumab dans des essais cliniques autres que POSEIDON. [n] inclut myocardite auto-immune. [o] inclut pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire et pneumopathie inflammatoire. [p] inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. [q] inclut inflammation des muqueuses et stomatite. [r] inclut colite, entérite et entérocolite. [s] inclut pancréatite auto-immune, pancréatite et pancréatite aiguë. [t] inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. [u] inclut hépatite auto-immune, hépatite, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité, hépatite aiguë et hépatite à médiation immunitaire. [w] inclut eczéma, érythème, éruption cutanée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse. [x] inclut dermatite et dermatite à médiation immunitaire. [y] inclut néphrite auto-immune et néphrite à médiation immunitaire. [z] inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. [aa] inclut réaction à la perfusion et urticaire. Description des effets indésirables sélectionnés. IMFINZI est associé à des effets indésirables à médiation immunitaire. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée et/ou de modifications de traitement. Les données correspondant aux effets indésirables à médiation immunitaire suivants reflètent la base de données de tolérance combinées d'IMFINZI en monothérapie chez 4 045 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les données relatives aux effets indésirables à médiation immunitaire suivants sont également basées sur 2 280 patients ayant reçu IMFINZI 20 mg/kg toutes les 4 semaines en association avec le trémélimumab 1 mg/kg ou IMFINZI 1 500 mg en association avec le trémélimumab 75 mg toutes les 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes ont été notées comparativement à IMFINZI en association avec le trémélimumab. Les données relatives aux effets indésirables à médiation immunitaire suivants reflètent également la base de données de tolérance combinée d'IMFINZI en association avec trémélimumab 300 mg de 462 patients atteints d'un CHC (le pool CHC). Dans ces deux études, IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg en association avec 300 mg de trémélimumab toutes les 4 semaines. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans les rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. *Pneumopathie à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 4 045 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 103 (2,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 27 (0,7 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 7 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 56 jours (de 2 à 814 jours). Soixante-quinze patients sur 103 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 40 patients. La résolution a eu lieu chez 61 patients. Une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (1,0 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie à médiation immunitaire est survenue chez 47 (9,9 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 14 (6,0 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 9 (1,9 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatal) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 46 jours (de 2 à 342 jours) vs. 57 jours (de 26 à 253 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 32 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 12 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu un traitement par cyclophosphamide et tacrolimus. La résolution est survenue chez 29 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez 86 (3,8 %) patients, y compris de grade 3 chez 30 (1,3 %) patients, de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient et de grade 5 (fatal) chez 7 (0,3 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 57 jours (de 8 à 912 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 79 des 86 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Sept patients ont reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 39 patients. La résolution a eu lieu chez 51 patients. Dans le pool CHC (n=462), une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient et un événement de grade 5 (fatal) chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 29 jours (de 5 à 774 jours). Six patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 5 patients sur 6 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 2 patients. La résolution a eu lieu chez 3 patients. *Hépatite à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 112 (2,8 %) patients, y compris de grade 3 chez 65 (1,6 %) patients, de grade 4 chez 8 (0,2 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 6 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 31 jours (de 1 à 644 jours). Quatre-vingt-six patients sur 112 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Sept patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 26 patients. La résolution est survenue chez 54 patients. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 80 (3,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 48 (2,1 %) patients, de grade 4 chez 8 (0,4 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 36 jours (de 1 à 533 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 68 des 80 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Huit patients ont reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 27 patients. La résolution a eu lieu chez 47 patients. Dans le pool CHC (n=462), une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez 34 (7,4 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 20 (4,3 %) patients, un événement de grade 4 chez 1 (0,2 %) patient et un événement de grade 5 (fatal) chez 3 (0,6 %) patients. Le délai médian de survenue était de 29 jours (de 13 à 313 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 32 patients sur 34 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Neuf patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 10 patients. La résolution a eu lieu chez 13 patients. *Colite à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 77 (1,9 %) patients, y compris de grade 3 chez 15 (0,4 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 71 jours (de 1 à 920 jours). Cinquante-cinq patients sur 77 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 13 patients. La résolution a eu lieu chez 54 patients. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 167 (7,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 76 (3,3 %) patients et de grade 4 chez 3 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 57 jours (de 3à 906 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 151 des 167 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Vingt-deux patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 54 patients. La résolution a eu lieu chez 141 patients. Des cas de perforation intestinale et de perforation du gros intestin ont été décrits de façon peu fréquente chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab. Dans le pool CHC (n=462), une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire est survenue chez 31 (6,7 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 17 (3,7 %) patients. Le délai médian de survenue était de 23 jours (de : 2 à 479 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 28 patients sur 31 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Quatre patients ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 29 patients. Une perforation intestinale a été observée chez des patients recevant IMFINZI en association avec le trémélimumab (rare) dans des études en dehors du pool CHC. *Endocrinopathies à médiation immunitaire. Hypothyroïdie à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 307 (7,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 3 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 86 jours (de 1 à 951 jours). Parmi les 307 patients, 303 ont reçu un traitement hormonal substitutif et 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause à médiation immunitaire. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 61 patients. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 209 (9,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 6 (0,3 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 624 jours). Treize patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 8 des 13 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 52 patients. Une hypothyroïdie à médiation immunitaire a été précédée d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire chez 25 patients ou d'une thyroïdite à médiation immunitaire chez 2 patients. Dans le pool CHC (n=462), une hypothyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 46 (10,0 %) patients. Le délai médian de survenue était de 85 jours (de 26 à 763 jours). Un patient a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Tous les patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment une hormonothérapie substitutive. La résolution a eu lieu chez 6 patients. L'hypothyroïdie à médiation immunitaire était précédée d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire chez 4 patients. *Hyperthyroïdie à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 64 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 253 jours). Cinquante-neuf patients sur 64 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêtabloquant), 13 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 5 de ces 13 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie à médiation immunitaire. La résolution est survenue chez 47 patients. Vingt-deux patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 62 (2,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 33 jours (de 4 à 176 jours). Dix-huit patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 11 des 18 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Cinquante-trois patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate de sodium, les inhibiteurs calciques ou bêtabloquants). Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution a eu lieu chez 47 patients. Dans le pool CHC (n=462), une hyperthyroïdie à médiation immunitaire est survenue chez 21 (4,5 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 30 jours (de 13 à 60 jours). Quatre patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et les quatre patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Vingt patients ont eu besoin d'un autre traitement (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêta-bloquant). Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution a eu lieu chez 17 patients. *Thyroïdite à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une à médiation immunitaire est survenue chez 16 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 49 jours (de 14 à 217 jours). Sur les 16 patients, 13 ont reçu un traitement hormonal substitutif et 3 patients ont reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 5 patients. Trois patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une thyroïdite à médiation immunitaire est survenue chez 15 (0,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 57 jours (de 22 à 141 jours). Cinq patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 2 des 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Treize patients ont eu besoin d'un autre traitement, pouvant inclure la thérapie hormonale substitutive, le thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate de sodium, les inhibiteurs calciques ou bêtabloquants. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une thyroïdite à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 5 patients. Dans le pool CHC (n=462), une thyroïdite à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients. Le délai médian de survenue était de 56 jours (de 7 à 84 jours). Deux patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 2 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Tous les patients ont eu besoin d'un autre traitement, notamment une hormonothérapie substitutive. La résolution a eu lieu chez 2 patients. *Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 20 (0,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 6 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 157,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 20 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 7 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire. La résolution a eu lieu chez 6 patients. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 33 (1,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 16 (0,7 %) patients et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 105 jours (de 20 à 428 jours). Trente-deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 10 des 32 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez un patient. La résolution a eu lieu chez 11 patients. Dans le pool CHC (n=462), une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire est survenue chez 6 (1,3 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 64 jours (de 43 à 504 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 6 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution a eu lieu chez 2 patients. *Diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire est survenu chez 3 (< 0,1 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai de survenue a été de 43 jours (de 42 à 518 jours). Les trois patients ont nécessité une insulinothérapie à long terme. Le traitement par IMFINZI a été arrêté définitivement chez un patient. Un patient s'est rétabli et un patient s'est rétabli avec des séquelles. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab, (n=2 280), un diabète sucré de type 1 à médiation immunitaire est survenu chez 6 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 58 jours (de 7 à 220 jours). Tous les patients ont eu besoin d'insuline. Le traitement a été arrêté chez 1 patient. La résolution a eu lieu chez 1 patient. *Hypophysite/hypopituitarisme à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite / un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 4 (< 0,1 %) patients, y compris de grade 3 chez 3 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 74 jours (de 44 à 225 jours). Deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), deux patients ont interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophysite / hypopituitarisme à médiation immunitaire et la résolution a eu lieu chez 1 patient. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une hypophysite/un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 16 (0,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 8 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue des événements a été de 123 jours (de 63 à 388 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 8 des 16 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Quatre patients ont eu besoin d'une thérapie endocrinienne. Le traitement a été arrêté chez 2 patients. La résolution a eu lieu chez 7 patients. Dans le pool CHC (n=462), une hypophysite/un hypopituitarisme à médiation immunitaire est survenu(e) chez 5 (1,1 %) patients. Le délai médian de survenue de ces événements était de 140 jours (de 27 à 242 jours). Quatre patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, et 1 patient sur 4 a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a eu besoin d'une thérapie endocrinienne. La résolution a eu lieu chez 2 patients. *Néphrite à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 18 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (< 0,1 %) patients et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 77,5 jours (de 4 à 393 jours). Treize patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution a eu lieu chez 9 patients. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 9 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 79 jours (de 39 à 183 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 7 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 5 patients. Dans le pool CHC (n=462), une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 4 (0,9 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 2 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue était de 53 jours (de 26 à 242 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 3 patients sur 4 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 2 patients. La résolution a eu lieu chez 3 patients. *Eruption cutanée à médiation immunitaire.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite à médiation immunitaire (y compris une pemphigoïde) est survenue chez 65 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 17 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 54 jours (de 4 à 576 jours). Trente-trois patients sur 65 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 43 patients. Dans la base de données de tolérance combinée avec IMFINZI en association avec le trémélimumab (n=2 280), une éruption cutanée ou une dermatite (y compris une pemphigoïde) à médiation immunitaire est survenu(e) chez 112 (4,9 %) patients, y compris de grade 3 chez 17 (0,7 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 35 jours (de 1 à 778 jours). Tous les patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 57 des 112 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement a été arrêté chez 10 patients. La résolution a eu lieu chez 65 patients. Dans le pool CHC (n=462), une éruption cutanée ou une dermatite (y compris une pemphigoïde) à médiation immunitaire est survenu(e) chez 26 (5,6 %) patients, dont un événement de grade 3 chez 9 (1,9 %) patients et un événement de grade 4 chez 1 (0,2 %) patient. Le délai médian de survenue était de 25 jours (de 2 à 933 jours). Tous les patients ont reçu des corticoïdes systémiques, et 14 patients sur 26 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a reçu d'autres immunosuppresseurs. Le traitement a été arrêté chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 19 patients. *Réactions liées à la perfusion.* Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 55 (1,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,1 %) patients. Aucun événement de grade

Dr I. Catala



Reconnaître et prendre en charge en urgence **les effets secondaires des immunothérapies**

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ou check-point inhibitors ou inhibiteurs de check-point), aussi désignés sous les termes «immunothérapies anticancéreuses» ou simplement «immunothérapies» sont désormais utilisés dans des indications élargies en oncologie. Il faut dire que cette nouvelle famille thérapeutique a bouleversé le pronostic de nombre de cancers. Le prix à payer a été l'apparition de complications dont les médecins ont été informés au fur et à mesure de l'utilisation (en particulier hors essais cliniques). Parce que ce sont les urgentistes qui gèrent le plus souvent ces complications - en coordination bien sûr avec les oncologues - il est essentiel qu'ils soient informés des principaux effets indésirables des immunothérapies. Entre les complications dermatologiques, cardiaques ou hépatiques, tour d'horizon des signes de gravité à prendre en compte.

Les inhibiteurs de check-point sont des anticorps monoclonaux qui restaurent l'activité antitumorale des lymphocytes T en se fixant sur des points de contrôle.

C'est en 2011 que les premières AMM pour des immunothérapies par inhibiteurs de check-point ont été accordées.

Depuis cette date, ces traitements ont gagné une place prépondérante en oncologie: initialement utilisés dans de rares indications (mélanomes métastatiques, cancers du sein triples négatifs, etc.), ils sont désormais prescrits à 50% des patients atteints de cancers (poumon, rein, appareil digestif) et à des stades de plus en plus précoces de la maladie (voire en première ligne).

Et cette tendance devrait encore être à la hausse au cours des 10 prochaines années.

Fonctionnement des inhibiteurs de check-point

Les inhibiteurs de check-point font partie de la famille des immunothérapies utilisées dans le traitement du cancer et des hémopathies malignes. Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux (suffixe -mab) qui restaurent l'activité antitumorale des lymphocytes T en se fixant sur des points de contrôle (check-points).

Les plus utilisés sont le CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte- associated protein-4*), le PD1/PDL1 (*programmed cell death- 1/ ligand-1*) ou le LAG3 (*lymphocyte-activation gene 3*). Ces traitements s'admi-

TABLEAU - Manifestations cliniques selon l'organe atteint

Organe	Symptômes
Peau	Rash Prurit Vitiligo Psoriasis Syndrome de *DRESS drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) Syndrome de Lyell/Stevens-Johnson
Cœur	Myocardite Péricardite Troubles du rythme
Système digestif	Diarrhée Colite Gastrite
Système nerveux	Méningite aseptique Encéphalopathie Syndrome de Guillain-Barré Myasthénie Myélite Méningo-radiculite
Foie	Hépatite
Poumon	Pneumonie Sarcoïdose Épanchement pleural
Système endocrinien	Hypo/hyperthyroïdie Insuffisance surrénalienne Hypophysite Diabète
Pancréas	Pancréatite
Rein	Néphropathie tubulo-interstitielle
Système hématologique	Cytopénies Anémie hémolytique Purpura thrombopénique immunologique Syndrome d'activation macrophagique
Articulations	Arthrite
Œil	Uvéite
Muscles	Myosite
Système vasculaire	Maladie de Horton

nistrent par voie intraveineuse toutes les deux à six semaines en milieu hospitalier (hôpital de jour). Ils peuvent s'associer entre eux ou avec d'autres traitements anticancéreux.

Complications associées

Si les chimiothérapies induisent des effets cytotoxiques (cytopénie, immunodépression), les inhibiteurs de check-point entraînent une immunostimulation en restaurant l'activité antitumorale des lymphocytes T. De ce fait, leur utilisation peut se compliquer de toxicités immuno-induites. Le délai de survenue est très variable (dès les premières injections et jusqu'à 18 mois après la fin du traitement), mais se situe généralement dans les premiers mois qui suivent l'initiation du traitement. L'enjeu pour les urgentistes est de reconnaître l'éventuelle toxicité liée à cette famille de molécules en présence de symptômes non spécifiques qui peuvent être attribués à tort à la progression du cancer ou à la survenue d'une infection.

La gravité des toxicités est codifiée en 5 niveaux: 1-2 pour les atteintes peu sévères, 3-4 pour les atteintes sévères et 5 pour celles ayant entraîné un décès.

Peau

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés (35-45%) avec les inhibiteurs de check-point sont cutanés. Ils surviennent dans les premières semaines après l'initiation du traitement. Prurit, lichen, psoriasis, vitiligo et pemphigoïde bulleuse sont les dermatoses les plus fréquemment rencontrées. Ces atteintes sont en général bénignes et bien contrôlées par un traitement par dermocorticoïdes topiques. Des effets secondaires plus graves peuvent cependant apparaître, comme des toxidermies: syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome).

Cœur

L'incidence des myocardites secondaires aux inhibiteurs de check-point est d'environ 1%. Elles surviennent généralement dans les un à deux mois suivant le début du traitement et sont plus fréquentes avec les combinaisons thérapeutiques (jusqu'à 40% de mortalité). La présentation clinique n'est pas spécifique: palpitations, douleur thoracique, dyspnée, asthénie, insuffisance cardiaque, état de choc, troubles du rythme et de la conduction, syncope, mort subite... L'ECG est très souvent anormal avec des anomalies de l'onde T (inversion) et du segment ST (sus-décalage sans miroir, sous-décalage), des troubles de la conduction (bloc sinoatrial ou atrio-ventriculaire), des blocs intraventriculaires ou une AC/FA (qui peut aussi être le signe d'une hyperthyroïdie). Échographie, ECG, IRM et dosage des biomarqueurs sont utilisés pour le diagnostic. L'association avec une myosite est très fréquente.

Les patients suspects de myocardite doivent être hospitalisés en soins intensifs de cardiologie en raison du risque de myocardite fulminante. Le traitement des myocardites sévères repose sur les corticoïdes à fortes doses. L'association avec l'abatacept et le ruxolitinib a montré des résultats prometteurs. La mise en place d'un pace maker est parfois nécessaire en cas de troubles de la conduction. À noter, des myocardiopathies de type Takotsubo ont été décrites.

Système digestif

Les complications digestives liées aux inhibiteurs de check-point vont de la simple diarrhée jusqu'à la colite sévère avec risque de perforation. Leur incidence dépend de la molécule utilisée. Elle est plus importante avec les anti-CTLA4 (30% pour les diarrhées; 6% pour les colites) qu'avec les anti-PD1 (12% pour les diarrhées; 0,7% pour les colites) et est maximale en cas d'association (13,6% pour les colites). La diarrhée peut se compliquer de déshydratation, d'insuffisance rénale, d'hypokaliémie et de collapsus.

Le scanner est utile pour rechercher des signes de sévérité de la colite (distension colique, épaississement de la paroi digestive, perforation), un abcès, ou pour éliminer un diagnostic différentiel (métastase). L'endoscopie (rectosigmoïdoscopie et/ou coloscopie) est quasi systématique afin d'évaluer l'extension de la colite et sa sévérité, et d'éliminer un diagnostic différentiel (colite à CMV). Le traitement repose sur les mesures symptomatiques (antalgiques, racécadotril en cas de diarrhée, réhydratation, correction de l'hypokaliémie et d'une éventuelle hypomagnésémie, régime alimentaire pauvre en fibres), la chirurgie en cas de perforation, les corticoïdes systémiques après avoir éliminé une possible infection. Des immunosuppresseurs (infliximab) ou une antibiothérapie sont parfois proposés.

Système nerveux

Les toxicités neurologiques peuvent affecter le système nerveux central ou périphérique. Leur incidence varie de 4 à 12% en fonction de la molécule: plus fréquente avec anti-CTLA4 et encore davantage lors d'association de molécules. Les toxicités sévères - de l'ordre de 1% - peuvent se révéler fatales dans 6 à 20% des cas. Leur présentation clinique peut être non spécifique (céphalées, vertiges) ou, au contraire, prendre la forme d'authentiques entités nosologiques: encéphalite, méningites aseptiques, myosite, myasthénie, neuropathie ou polyradiculonévrite de type Guillain-Barré. Leur délai moyen de survenue est de six semaines.

Le diagnostic repose sur la réalisation d'une imagerie cérébrale - idéalement une IRM - pour rechercher une localisation néoplasique cérébrale secondaire, une méningite carcinomateuse ou des signes d'inflammation. Si l'imagerie le permet, une ponction lombaire est également utile pour rechercher des marqueurs d'inflammation (hyperprotéinorachie, cellularité, recherche d'anticorps anti-neuronaux et de cellules anormales) et éliminer une étiologie infectieuse.

Foie

L'incidence des hépatites liées aux inhibiteurs de check-point varie de 1 à 18% selon les molécules utilisées. Ces hépatites sont le plus souvent pauci- ou asymptomatiques, mais peuvent parfois se révéler plus sévères, notamment en cas de bithérapie et/ou de terrain cirrhotique sous-jacent.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et repose essentiellement sur l'instauration précoce d'une corticothérapie par méthylprednisolone en cas d'hépatite sévère.

Poumon

L'incidence de la toxicité pulmonaire demeure assez faible (0,9% pour les grades 3–4, 9,5% pour les grades 1–2), mais il s'agit des effets indésirables les plus graves (en particulier chez les hommes fumeurs atteints de BPCO). Cette pathologie se traduit par une dyspnée fébrile et une toux sèche dont l'intensité dépend de la molécule utilisée (PD-1>PDL-1>CLTA 4).

La démarche étiologique privilégiera dans un premier temps la recherche d'une cause infectieuse ou la progression de la maladie. Le scanner thoracique reste l'examen de référence, mais il existe une grande hétérogénéité de présentation radiologique.

Dans la grande majorité des cas, une suspension de l'immunothérapie suffit à faire disparaître les signes. Cependant, la mise en place d'un traitement par corticoïdes pendant quatre semaines est recommandée à partir du grade 2 en cas d'absence d'amélioration après une antibiothérapie de 48 heures.

Système endocrinien

Les principales toxicités endocrines sont l'hypo-, l'hyper- thyroïdien (le bilan thyroïdien fait partie du suivi), l'hypophysite, l'insuffisance surrénalienne primaire et le diabète. Les taux de ces complications sont respectivement de 6,6%, 2,9%, 1,3%, 0,7% et 0,2% pour tous les stades et de 0,1%, 0,1%, 0,5%, 0,2% et 0,1% pour les stades 3 et 4. Les atteintes thyroïdiennes sont fréquentes avec les anti-PD1, alors que les hypophysites sont plus habituelles avec les anti-CTLA4. Mais ce sont les associations qui sont le plus à risque de toxicité.

En cas d'atteinte thyroïdienne, le traitement repose sur la substitution hormonale pour l'hypothyroïdisme et sur les bêta-bloquants et la corticothérapie en cas de signes de thyréotoxicose. Le traitement de l'hypophysite repose sur la substitution hormonale. Enfin, en cas de diabète, une insulinothérapie est prescrite.

Muscles

La myosite peut se manifester par une atteinte sévère des muscles respiratoires et plus particulièrement du diaphragme pouvant nécessiter une ventilation mécanique dans 30% des cas. Aux urgences, elle doit être suspectée en cas de balancement thoracoabdominal, d'hypercapnie témoin de l'hypoventilation ou d'une orthopnée, notamment en cas de signes associés de myosite (myalgies, faiblesse musculaire) ou de myasthénie (ptosis, diplopie, dysphagie, dysphonie). Le traitement de la myosite peu sévère repose sur les corticoïdes. ■

Références:

- Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. N Engl J Med 375:1767–78
- Kourie HR, Awada G, Awada A. The second wave of immune checkpoint inhibitor tsunami: advance, challenges and perspectives. Immunotherapy 9:647–57
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann M. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 378:158–68
- Haanen J, Obeid M, Spain L et coll. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1217–38
- Vasbinder A, Chen Y, Procureur A et coll. Biomarker trends, incidence, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. JACC CardioOncol 4:689–700
- Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA et coll. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer 9:e002435

DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

La référence contre la **douleur** et la **fièvre**

		P.P.	
DAFALGAN® FORTE 1g Comprimés effervescents Goût agrume	x40	**15,58 €**	R
DAFALGAN® FORTE 1g Comprimés pelliculés	x50	**13,71 €**	R
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

Une **gamme complète** adaptée à tous



COMPRIMÉ EFFERVESCENT



Soulage la douleur 2X plus vite[1]
Solubilité optimale[4]
Goût agrume

20 MIN[2]



COMPRIMÉ SEC



Développé pour une prise facile
Comprimé fin et pelliculé

45 MIN[2]



GRANULÉS EN SACHET



Nouveau goût fruits rouges
Prise sans eau
Facile à emporter

30-60 MIN[3]

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: contient 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 (E211) et traces d'alcool benzylique. **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 INDIQUÉ 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 50 kg: forme pharmaceutique: comprimés pelliculés/comprimés effervescents, dosage: 1 g, 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: Clairance de la créatinine cl> 50 ml/min: Intervalle 4 heures ; Clairance de la créatinine 10<cl<50 ml/min: Intervalle 6 heures ; Clairance de la créatinine cl < 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: Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min: Intervalle d'administration 4 heures minimum ; Clairance de la créatinine 10-50 ml/min: Intervalle d'administration 6 heures ; Clairance 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 du 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 contient 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 diarrhée, 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 tissus 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[1]; Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique (dont hypotension)[1], Choc anaphylactique[1], Angioedème (oedème de Quincke)[1]. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très rare: Acidose métabolique à trou anionique élevé, lorsque la flucloxacilline est associée au paracétamol[3]. **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[1], Purpura[2], Urticaire[1], Erythème[1] ; Très rare: Réactions cutanées graves[1]. [1]La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. [2]La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. [3]Expérience après commercialisation: généralement en présence de facteurs de risque. 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 **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 Schmidtlaan 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.*
*Se référer au RCP du produit concerné.
4. Dossier d'AMM du produit DAFALGAN® FORTE 1g comprimé effervescent.

UPSA votre **partenaire de confiance**

MAG 2

VOTRE ALLIÉ
DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIUM

MAG 2 SANS SUCRE 30 AMP BUV 10 ML	
Prix public ttc	6.92€
Taux de remboursement	80%
Numéro national	0415084
MAG 2 100 MG 60 CPR	
Prix public ttc	8.13€
Taux de remboursement	80%
Numéro national	0368602

Concentration plasmatique maximale atteinte en 60-90 minutes

60-90 minutes

CRAMPES MUSCULAIRES

ANXIÉTÉ LÉGÈRE

NERVOSITÉ



SANS SUCRE

IDÉAL POUR LES DIABÈTIQUES

Disponible en **comprimés**, **ampoules buvables** et **ampoules injectables**.



Cooper

Dr Anne-Marie Bilas



Trop, c'est trop…

Nous sommes le jour du réveillon de Noël. Une femme de 50 ans se présente à la consultation de médecine générale et demande un certificat d'incapacité de travail d'une semaine: elle exprime une grande colère vis-à-vis de son employeur qui, selon elle, abuse depuis trop longtemps d'une situation qui, au fil du temps, est devenue insupportable.

La patiente est médecin salariée d'un hôpital public et mère de 3 enfants. Le jour de la consultation, elle s'est sentie complètement dépassée, devant simultanément faire face à une intervention urgente alors que plusieurs patients piétinaient pour quitter l'hôpital.

À l'instar d'un manque de reconnaissance des efforts fournis, elle considère que les conditions dans lesquelles elle exerce aujourd'hui ne sont plus sécuritaires pour ses patients. À la suite de la démission d'un confrère et de la réorientation d'un autre, il y a environ 3 ans, elle est aujourd'hui seule à gérer un service où sont hospitalisés des patients de plus en plus exigeants, les durées de séjour autorisées de plus en plus courtes, les contraintes administratives de plus en plus pesantes. À plusieurs reprises, elle s'est exprimée auprès de ses supérieurs, mais en vain. Plusieurs promesses d'engagement n'ont jamais abouti et la situation qui était transitoire se prolonge.

Le certificat d'incapacité est rédigé. Lors de sa semaine de «repos», notre consœur s'effondre… Des douleurs diffuses apparaissent, elle n'a plus la moindre énergie. Elle ne peut plus s'occuper du ménage ni de ses enfants. Elle est progressivement submergée par une grande tristesse et simultanément par un sentiment de culpabilité et de honte: le capitaine a abandonné le navire avec tous ses passagers.

La 2e consultation a lieu à domicile et le diagnostic du burn-out est évoqué. L'interruption de travail est prolongée pour 2 semaines.

La situation n'évolue pas favorablement. La fatigue et les douleurs l'empêchent de s'investir dans la moindre activité. Les enfants ne reconnaissent plus leur maman: elle qui abordait tout avec énergie, est aujourd'hui abattue et passive. Le sommeil n'a jamais été aussi mauvais: elle s'éveille au milieu de la nuit, ressassant les patients, ses conditions de travail, sa personnalité qui n'est plus adaptée, etc.

Le médecin propose des antidépresseurs qu'elle refuse. Lors des entretiens ultérieurs avec son médecin, elle exprime un désarroi par rapport au «système» qui ne lui permet plus d'exercer son métier correctement. Selon elle, seuls les médecins sans empathie peuvent travailler dans de telles conditions. Considérer ses patients comme des «objets» apparaît comme la seule solution, mais elle n'en est pas capable, et le refuse. Plutôt changer de métier. Les doutes l'envahissent; elle remet ses compétences en cause, envisage l'impossibilité de poursuivre dans la voie dans laquelle elle s'est engagée. Finalement, elle ne se sent plus capable non seulement d'être médecin, mais se considère aussi comme une maman médiocre, une épouse absente, une femme faible, sans intérêt et sans avenir. Des idées noires apparaissent. Elle finit par accepter un traitement à base de plantes et les consultations d'un psychothérapeute.

Après 3 mois d'arrêt de travail, alors que la situation s'est un peu améliorée, la patiente et son médecin décident d'une reprise du travail.

Son attitude est très différente de ce qu'elle était auparavant avec mise à distance tant du personnel infirmier que des patients; elle ne «perd» plus de temps pour écouter et se décrit comme un technicien qui répare quand c'est possible. Rien ne peut être reproché: les dossiers sont complets et l'administratif assumé, mais il n'y a plus d'investissement personnel les émotions sont mises de côté.

Deux mois plus tard, on lui propose un autre poste, sur un autre site, au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Elle accepte et, très progressivement, sur plusieurs années, retrouve une place où elle peut à nouveau réintégrer une composante «humaine» aux relations avec ses patients. ■

Relaxine

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

30 comprimés pelliculés
Prix public : € 12,25
N° national : 0243687

Endormissement [1,2,3]
Sommeil [1,3]
Nervosité et anxiété [3]





RÉSUME 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 MEDICAMENT :** 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.notifieruneffetindesirable.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. PROPRIETES 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. DONNEES 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 MARCHE :** 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 MARCHE AU LUXEMBOUR :** 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 I, 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).

©Trenker_2024-01-30

Passion for family health | Trenker laboratoires

Le burn-out

Le burn-out ou syndrome d'épuisement professionnel est un processus de dégradation du rapport subjectif au travail à travers 3 dimensions: physique, émotionnelle et cognitive.

De nombreuses études démontrent que la pression au travail est devenue excessive et que le stress au travail est une réalité sociale inquiétante qui a de nombreuses conséquences non seulement sur la santé du travailleur, mais aussi sur ses performances et sa productivité.

Le burn-out fait intervenir des facteurs individuels et sociétaux qui interagissent entre eux.

Dans la **classification internationale des maladies de l'OMS** (CIM-11), le burn-out n'est pas considéré comme une maladie, mais « un problème associé à l'emploi ou au chômage »; il y est décrit comme un syndrome résultant d'un stress chronique au travail qui n'a pas été géré avec succès et se caractérise par 3 éléments: un sentiment d'épuisement, du cynisme ou des sentiments négatifs liés au travail résultant en une réduction de l'efficacité professionnelle. Il se manifeste par des plaintes persistantes (au moins 3 mois) et invalidantes de fatigue associées à au moins 2 autres symptômes dans une liste de 6 (douleurs musculaires, sensation ébrieuse, céphalées de tension, troubles du sommeil, impossibilité de se relaxer et irritabilité).

La prévalence du burn-out est très variable selon les études, allant de 0,8 à 46% des travailleurs. Ces différences s'expliquent par les méthodologies, les critères diagnostiques variables et le type de population étudiée (métiers à risque).

Le burn-out évolue généralement en **3 stades successifs:**

Stade 1: l'épuisement émotionnel, physique et psychique. Le patient se sent vidé de ses ressources. La première manifestation est souvent une fatigue extrême: le repos habituel ne permet plus de récupérer et la fatigue devient chronique. Peuvent y être associés des troubles du sommeil, des douleurs inexplicables, des réactions neurovégétatives, des troubles de la libido, de l'humeur et de la cognition.

Stade 2: la dépersonnalisation. Le patient se dit sursollicité et met en place des stratégies d'adaptation pour se protéger. La responsabilité de ce qui lui arrive est attribuée au destinataire du travail (les enfants pour l'instituteur, les patients pour l'infirmière, etc.) puis s'étend (les collègues, le patron, etc.). Le patient devient cynique. La mise à distance conduit à une dépersonnalisation et à une déshumanisation sur le lieu de

travail, à l'isolement et à la perte d'empathie. L'investissement diminue bien que la personne puisse toujours rester dans une relative hyperactivité. Il peut y avoir de l'agressivité, une hypersensibilité émotionnelle, des troubles de l'humeur et un sentiment de culpabilité.

Stade 3: la perte de la réalisation de soi. Le patient craque : il a un regard particulièrement négatif sur ses réalisations, ses accomplissements personnels et professionnels. Il est démotivé, se sent incapable de faire face, n'a plus de volonté, devient inefficace: il se sent acculé dans une impasse. Il doute de ses compétences et se remet personnellement en question (perte de confiance en soi et de l'estime de soi). Le désengagement psychologique est complet, il ne trouve plus de sens à son travail et son système de valeurs s'effondre. Il y a risque suicidaire.

Les causes

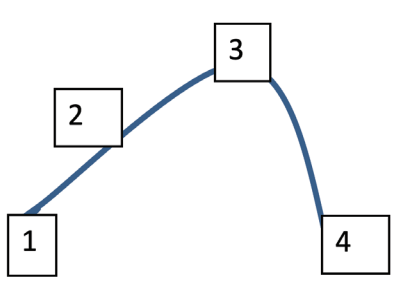
Le travail implique une charge mentale, une charge émotionnelle et une charge physique qui construisent la personne sur ces 3 niveaux (aspect positif). Cependant, ces charges, qui s'additionnent, peuvent constituer un trouble physiologique en cas de déséquilibre. Le burn-out fait intervenir des facteurs individuels et sociétaux qui interagissent entre eux.

Facteurs démographiques
Les femmes, les jeunes, les personnes en couple et sans enfant sont plus à risque de burn-out.

Facteurs individuels
Les causes individuelles ne peuvent jamais être incriminées seules dans la survenue d'un burn-out : elles flambent au contact de facteurs sociétaux. Le facteur de risque lié à un individu n'est pas discutable et ne peut être jugé. Certaines caractéristiques personnelles favorisent cependant la survenue d'un burn-out

- **L'hyperactivité:** ambition marquée, emploi du temps surchargé. Le repos est vécu comme une perte de temps.
- **Le perfectionnisme:** souci du détail, hautes exigences, difficultés ou impossibilité de déléguer.
- **Le dynamisme:** implication importante dans le travail, sentiment de contrôle sur les événements, ouverture aux changements.
- **La sociabilité:** individus orientés vers les autres, dans une empathie extrême et l'oubli de soi.
- **Le neuroticisme ou le névrosisme:** tendance à éprouver des émotions négatives telles que l'anxiété, la déprime, la colère et la culpabilité (prédisposant plus particulièrement à la dépression nerveuse).

L'estime de soi et la confiance en soi sont corrélées négativement aux 3 dimensions du burn-out: plus les symptômes de burn-out sont importants, moins l'individu s'estime et a confiance en lui.



1.Engagement - 2. Surengagement - 3. Acharnement frénétique - 4. Épuisement

Facteurs sociétaux
Le rôle central de la rentabilité avec des modèles de gestion moins humanisés explique l'augmentation des facteurs de risque psychosociaux (RPS). Tout ce qui entraîne un mal-être au travail peut être considéré comme un RPS. Les RPS évoluent comme le monde du travail ; ils sont d'autant plus dangereux pour la santé qu'ils s'inscrivent dans la durée, sont subis, nombreux ou incompatibles entre eux.

Clinique

Les symptômes du burn-out sont les mêmes que ceux du stress chronique. Le plus souvent, le 1er indicateur consiste en un déséquilibre vie privée/vie professionnelle, avec surengagement et acharnement professionnel frénétique. La souffrance s'installe insidieusement, peut progresser sur plusieurs années et l'anosognosie est fréquente. Il n'est pas rare que ce soit l'entourage qui pousse le patient vers une première consultation. Le diagnostic n'est que rarement accepté d'emblée et est vécu comme un échec personnel, avec le sentiment de ne plus être à la hauteur. Avant d'accepter son épuisement, le patient passera par différentes étapes: déni, révolte, négociation, victimisation; l'abattement et le découragement suivront pour enfin laisser la place à l'acceptation.

Notons aussi qu'un burn-out peut révéler une pathologie sous-jacente telle qu'un trouble de l'adaptation, un trouble anxieux, un état de stress post-traumatique, etc.

Le tableau 1 reprend différents symptômes rencontrés lors du burn-out.
Les troubles du sommeil peuvent être de type endormissement difficile ou éveil matinal. Ils sont généralement centrés sur ce qui n'a pas été fait ou sur ce qui reste à faire.

Le burn-in est une forme particulièrement grave et insidieuse d'épuisement professionnel. Il n'y a pas de manifestation visible de l'extérieur, le 1er signe observable étant le suicide.

TABLEAU - Symptômes rencontrés lors du burn-out

Manifestations physiques	Manifestations émotionnelles	Manifestations cognitives	Manifestations comportementales	Attitude
Troubles du sommeil	Sentiment de perte de contrôle	Ruminations (pensées parasites)	Repli sur soi, isolement social	Baisse de motivation
Fatigue chronique, asthénie	Difficulté à gérer ses émotions (crises de larmes au travail, accès de colère…)	Altération de la capacité de traitement de l'information: troubles de la concentration et de l'attention	Perte de la capacité d'empathie	Désengagement
Tensions, douleurs musculaires et articulaires	Angoisses (peurs mal définies)	Difficulté à décider	Diminution de la communication	Doute sur ses capacités à faire son travail comme avant
Variation du poids sur 1 an (prise ou perte de poids)	Tristesse	Altération de la symbolique (incapacité à prendre du recul)	Ressentiment, comportement agressif, voire violent	Effritement des valeurs associées au travail
Troubles gastro-intestinaux, nausées, anorexie	Manque d'entrain, moral en berne	Difficultés à réaliser plusieurs tâches simultanément	Diminution de la tolérance à la frustration	Remise en cause professionnelle
Céphalées	Hypersensibilité, irritabilité	Difficultés à nuancer	Addictions (alcool, tabac, drogue, médicaments tranquillisants)	Dévalorisation
Vertiges	Être dans la plainte et la critique	Erreurs mineures, fautes		
Infections virales (herpès...)	Indifférence	Troubles de la mémoire, oublis		
Perte excessive des cheveux	Être rarement dans le moment présent			

Conséquences à long terme

En l'absence de prise en charge optimale, les complications somatiques et psychiques peuvent être sévères. La perturbation de sécrétion de cortisol impacte le métabolisme et peut aboutir à des maladies complexes. Les personnes exposées au stress ont un risque majoré de pathologie cardiovasculaire ou infectieuse et de diabète de type 2. Le burn-out peut se compliquer en un trouble anxieux généralisé, une dépression nerveuse majeure sévère et, dans certains cas, mener au suicide. Il est également associé à une augmentation du risque de développer une dépendance aux drogues (alcool, cocaïne, benzodiazépines).

Diagnostic

Le burn-out est un diagnostic d'exclusion. ***L'anamnèse*** en est l'élément fondamental, imposant une écoute active: les plaintes seront souvent d'ordre organique et le médecin sera amené à faire le tri.

L'examen clinique est nécessaire au diagnostic différentiel d'une pathologie somatique.

Les échelles de mesure sont à utiliser en complément, après une anamnèse minutieuse; elles ne servent pas au diagnostic, mais sont utiles pour confirmer une impression clinique, aider le patient à accepter, évaluer l'évolution et argumenter face à un médecin-conseil ou une compagnie d'assurance. La MBI (Maslach burn-out Inventory) est la plus utilisée: à travers 22 items, elle évalue l'épuisement émotionnel, la dépersonnalisation et l'accomplissement personnel, donnant un score pour chaque dimension. On peut aussi citer la BMS-10 (Burn-out Measure Short Version) plus courte (10 items), l'OLBI (Oldenburg Burn-out Inventory) et la CBI (Copenhagen brnout Inventory).

Prise en charge

Elle sera toujours ***individualisée*** et fera souvent appel à une équipe ***pluridisciplinaire.***

Toute décision irréversible (quitter son travail) doit être reportée jusqu'à l'amélioration: le patient doit en effet être capable d'apprécier objectivement toutes les composantes pour dresser une balance.

À l'instar de **l'écoute active**, la prise en charge initiale inclut **l'interruption du temps de travail** (ITT) - le patient, très investi professionnellement, aura tendance à refuser - et un suivi à très court terme. Un des premiers objectifs est de faire accepter le diagnostic et la nécessité d'une ITT (écartement du cadre générant le stress chronique). La durée de l'ITT est très variable, la moyenne étant de 10 mois. Quand le patient sera à nouveau apte à reprendre une activité professionnelle, un mi-temps médical peut être indiqué pour permettre une réadaptation progressive à l'environnement professionnel.

Psychothérapie

Les 1ers objectifs sont l'acceptation du diagnostic et de ses conséquences et l'identification/l'inventaire des facteurs in-

dividuels et les facteurs sociétaux à l'origine de l'apparition (le pourquoi) et du maintien (le comment) de l'épuisement.
La 2e étape consiste à reconstruire l'individu, notamment la confiance en soi et l'estime de soi. Certaines croyances devront être travaillées, les valeurs personnelles et le sens du travail explorés. Une réflexion sera menée sur les priorités de vie et l'équilibre vie privée/vie professionnelle.
La question de l'avenir professionnel est reportée jusqu'au moment où la personne sait à nouveau qui elle est. Seront alors travaillés l'assertivité (apprendre à dire non, mettre des limites), la communication, l'expression de ses besoins, les exigences personnelles, le perfectionnisme, les idéaux professionnels, la gestion des tensions interpersonnelles, les pensées anxieuses, la peur du jugement...

Compléments alimentaires
Les compléments alimentaires sont souvent mieux acceptés que les médicaments, car jugés moins stigmatisants. Ils permettent de renforcer l'alliance thérapeutique. Ils peuvent avoir un certain effet anxiolytique, améliorer le sommeil. Certaines plantes ont fait preuve d'efficacité dans les situations de stress pathologique (safran, curcuma, rhodiola rosea, éleuthérocoque).

Antidépresseurs
Les antidépresseurs sont indiqués en présence d'une dépression (plus le stade du burn-out est sévère, plus le risque d'évoluer vers une dépression est important). Environ 2/3 des patients en burn-out ne répondent pas aux critères d'un épisode dépressif majeur (on parle alors de dépression subsyndromique): l'anhédonie, le ralentissement psychomoteur ou les idées suicidaires sont rarement présents. On peut envisager les antidépresseurs dans cette situation lorsqu'il y a des antécédents de dépression modérée ou sévère, en présence d'une dépression légère compliquant la prise en charge de problèmes somatiques ou d'une dépression présente depuis > 2 ans ou persistant malgré d'autres interventions. Le choix se portera préférentiellement sur la classe des SSRI, la dose utile étant parfois plus faible que pour la dépression majeure, adaptée à l'évolution clinique. La durée du traitement aigu est en général de 6 à 8 semaines. Les SNRI sont également intéressants en cas de réponse insuffisante aux SSRI, si les fonctions cognitives sont impactées par les SSRI ou si l'amélioration cognitive est plus lente que les autres symptômes. Les troubles de la mémoire peuvent en effet subsister longtemps, ce qui peut entraîner des difficultés au cours de la réinsertion professionnelle. L'arrêt des traitements sera très progressif pour éviter les symptômes de discontinuité.

Benzodiazépines
Les benzodiazépines doivent être évitées dans la mesure du possible. Elles se justifient si l'anxiété est associée à une souffrance importante ou à une inhibition d'action ou encore si elle perturbe significativement le fonctionnement du patient. La prise doit être limitée dans le temps et faire l'objet d'un suivi régulier. On recommandera une faible dose en prise occasionnelle. Le sevrage doit être très progressif (diminution de 10 à 25%/semaine), d'autant plus que la dose et la durée du traitement auront été élevées.

Antipsychotiques
Les antipsychotiques sont réservés à la décompensation paranoïaque ou lorsque les manifestations de l'anxiété sont incontrôlables par les benzodiazépines à dose raisonnable.

Action sur les RPS.
Même si le milieu du travail est souvent imposé et peu modifiable, chaque fois que cela est possible, le médecin du travail sera impliqué. Il faut rechercher des ressources en réfléchissant en mode de prévention (éviter le risque) et de protection (diminuer le risque).

Il est dangereux de considérer la personne guérie lorsque les symptômes ont disparu: si le patient retourne dans la même entreprise, à la même place, en abordant son travail de la même façon, les risques de rechute sont majeurs. Avant de se réintégrer dans la vie professionnelle, il est nécessaire pour le patient d'identifier comment ses caractéristiques personnelles et celles de son organisation se sont combinées pour générer l'épuisement.

Conclusion

Le burn-out résulte d'un investissement prolongé dans des situations de travail exigeantes sur le plan émotionnel, psychique et/ou physique qui ne peuvent plus être équilibrées par les ressources du travailleur. Il est la conséquence de l'accumulation, dans la durée, de facteurs de stress professionnel. Le «stop» peut toutefois correspondre à un traumatisme particulier.
Lorsqu'il a bien été pris en charge, le burn-out peut permettre de trouver une meilleure réorientation professionnelle et donner un nouveau sens à la vie. ■

Il est dangereux de considérer la personne guérie lorsque les symptômes ont disparu.

Références
1. Clumeck N, Delroisse S, Gozlan S, le Polain M, Massart AC, Mesters P, Pitchot W. Professional fatigue syndrome (burn-out). Part 1 : identification by the general practitioner]. Rev Med Liege. 2017 May ;72(5):246-252. French. PMID : 28520324.
2. Mesters P, Clumeck N, Delroisse S, Gozlan S, Le Polain M, Massart AC, Pitchot W. Professional fatigue syndrome (burn-out) : Part 2 : from therapeutic management]. Rev Med Liege. 2017 Jun;72(6):301-307. French. PMID : 28628287
3. Nadon L, De Beer LT, Morin AJS. Should Burnout Be Conceptualized as a Mental Disorder? Behav Sci (Basel). 2022 Mar 17;12(3):82. doi: 10.3390/bs12030082. PMID : 35323401 ; PMCID: PMC8945132.
4. Edú-Valsania S, Laguía A, Moriano JA. Burn-out : A Review of Theory and Measurement. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 4;19(3):1780. doi: 10.3390/ijerph19031780. PMID: 35162802 ; PMCID: PMC8834764.

Voltaren Emulgel

HALEON

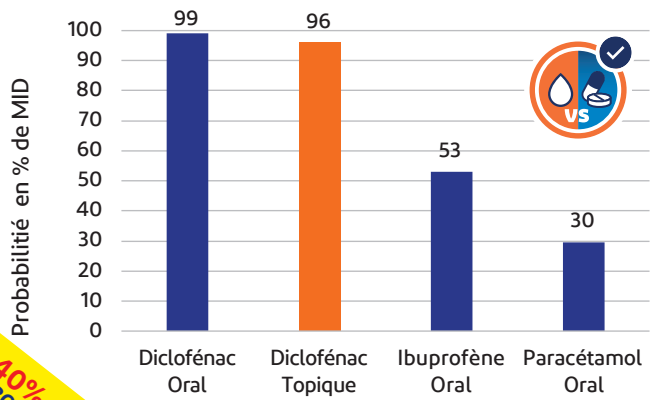
Soulagement cliniquement prouvé des douleurs articulaires

Le diclofenac topique est le traitement topique le plus adéquat pour l'arthrose

Cochrane

MÉTA-ANALYSE
Basé sur une méta-analyse en réseau, comparant 180 publications sur l'arthrose du genou et de la hanche.

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL
Effet sur la douleur
Probabilité en % de différence minimale cliniquement importante (MID)



40% REMBOURSÉ pour vos patients

REFERENCES Da Costa et al. BMJ. 2021;375:n2321



Voltaren Emulgel Forte 2% gel
Prix publics sans/avec remboursement
150g €30,65 / €18,39
100g €23,88 / €14,33

DENOMINATION DU MEDICAMENT Voltaren Emulgel Forte 2% gel **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un gramme de Voltaren Emulgel Forte 2% gel contient 23,2 mg diéthylammonium diclofénac ce qui correspond à 20 mg diclofénac sodique. Excipients à effet notoire: propylène glycol (E 1520) (50 mg/g gel), butylhydroxytoluène (E 321) (0,2 mg/g gel), du parfum avec de l'alcool benzylique, du citronellol, de la coumarine, du d-limonène, de l'eugénol, du géraniol et du linalol. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gel Gel blanc à presque blanc, souple, homogène et crémeux. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques Adultes et adolescents de 14 ans et plus:** Traitement local symptomatique en cas de: inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations ; formes localisées de rhumatisme abarticulaire telles que tendovaginite, syndrome épaule-main, bursite, périarthropathies. **Seulement les adultes (de 18 ans et plus):** Traitement local symptomatique en cas de : affections rhumatismales inflammatoires localisées telles que poussées inflammatoires d'arthrose au niveau des articulations périphériques. Posologie et mode d'administration Posologie: **Adultes et adolescents de 14 ans et plus:** Voltaren Emulgel Forte devrait être appliqué toutes les 12 heures (de préférence matin et soir) sur la zone à traiter. Selon l'étendue de la zone à traiter: 2-4 g (quantité équivalente entre la taille d'une cerise et une noix) de Voltaren Emulgel Forte est suffisant pour traiter une superficie d'environ 400-800 cm². **Durée du traitement:** La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse clinique. **Pour une inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations et des formes localisées de rhumatisme abarticulaire:** la durée du traitement ne dépassera pas 2 semaines, sans avis médical. **Pour les maladies rhumatismales inflammatoires localisées (seulement les adultes de 18 ans et plus):** la durée du traitement ne dépassera pas 3 semaines, sans avis médical. Lorsque Voltaren Emulgel Forte est utilisé sur prescription médicale pour l'une des indications ci-dessus, le patient doit consulter son médecin si les symptômes ne se sont pas améliorés ou s'ils se sont détériorés après 1 semaine. Population pédiatrique **Enfants et adolescents de moins de 14 ans:** Voltaren Emulgel Forte est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 14 ans. **Adolescents de 14 ans et plus:** Il est recommandé que le patient ou ses parents consulte/consultent un médecin si ce médicament est requis plus longtemps qu'une semaine pour réduire la douleur ou si les symptômes s'aggravent. **Patients âgés (plus de 65 ans)** La dose habituelle peut être utilisée. Mode d'administration Voie transdermique uniquement. Voltaren Emulgel Forte doit être frotté doucement. Après l'application, les mains doivent être essuyées avec un papier absorbant à moins que les mains soient la zone à traiter, et après se laver les mains. Le papier absorbant doit être jeté à la poubelle après usage. Les patients devraient attendre que Voltaren Emulgel Forte sèche avant de se doucher ou de prendre un bain. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'acide acétylsalicylique et à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Voltaren Emulgel Forte ne sera pas appliqué chez les patients chez qui l'ingestion d'acide acétylsalicylique, ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien a été suivie d'asthme, d'angioedème, d'urticaire ou de rhinite aiguë (en raison de l'existence d'une allergie croisée). Ne pas appliquer sur une peau endommagée. Ne pas utiliser pendant le dernier trimestre de la grossesse. L'usage chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans est contre-indiqué. **Effets indésirables** Les effets indésirables sont classés par leur fréquence, les plus fréquents en premier, avec la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1.000, <1/100); rare (≥1/10.000, < 1/.000); très rare (< 1/10.000 y compris les cas isolés), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée avec les données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Infections et infestations:** Très rare: rash pustuleux **Affections du système immunitaire:** Très rare: allergie (y compris des urticaires), angioœdème, bronchospasmes et réactions anaphylactiques systémiques **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Très rare: asthme **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:** Fréquent: rash, eczéma, érythème, dermatite (y compris dermatite de contact), prurit Rare: dermatite bulleuse Très rare: photosensibilité Après un usage sur de grandes surfaces cutanées le risque d'effets indésirables systémiques suivants ne peut être exclu: **Affections gastro-intestinales :** Fréquence indéterminée: douleurs épigastriques, nausées et vomissements, diarrhée, érosions et intensification des pertes de sang occultes, éventuellement ulcère et méléna **Affections du système nerveux:** Très rare: fatigue, insomnies, irritabilité Fréquence indéterminée: céphalées, sensations de vertige **Affections hépatobiliaires:** Très rare: ictère, hépatite Fréquence indéterminée: élévation des transaminases **Affections du rein et des voies urinaires:** Très rare: insuffisance rénale et syndrome néphrotique **Affections cardiaques:** Fréquence indéterminée: Œdèmes périphériques et poussées hypertensives **Affections hématologiques et du système lymphatique:** De très rares cas d'altération sanguine grave (sans preuve de relation de cause à effet) **Troubles généraux:** Fréquence indéterminée: malaises généraux Il faut rester attentif à ces symptômes: ils peuvent disparaître après quelques jours ou exiger l'arrêt du traitement s'ils ne disparaissent pas. Comme toute substance appliquée sur la peau, chaque constituant de Voltaren Emulgel Forte peut provoquer une réaction allergique. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Pour la Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be Pour le Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **Mode de délivrance:** Médicaments sans prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Haleon Belgium Da Vincilaan 5, B-1930 Zaventem **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Voltaren Emulgel Forte 2% tube aluminium laminé (LDPE/ALU/HDPE, LDPE et antiblock additive master batch): BE562231 Voltaren Emulgel Forte 2% tube aluminium laminé (LDPE/ALU/HDPE): BE440422 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: Voltaren Emulgel Forte 2% tube aluminium laminé (LDPE/Alu/HDPE) : 13/09/2013 Voltaren Emulgel Forte 2% tube aluminium laminé (LDPE/Alu/LDPE, HDPE, antiblock additive masterbatch): 28/05/2020 Date de dernier renouvellement de l'autorisation: 09/07/2021 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 04/2023 Trade marks are owned by or licensed to the Haleon group of companies. ©2023 Haleon group of companies or its licensor. Haleon Belgium. PM-BE-VOLT-23-00056 Date of preparation : 01/2024. Information exclusively intended for HCPs

Dolce La Hulpe Brussels
Une expérience unique

Niché au cœur de la majestueuse forêt de Soignes, à moins de 15 km du centre de Bruxelles, l'hôtel Dolce La Hulpe Brussels offre une expérience unique où le bien-être, la gastronomie et la nature s'harmonisent en un seul lieu, offrant à ses convives un moment de détente et de déconnexion ultime.

Le Dolce La Hulpe Brussels est un refuge de luxe harmonieusement intégré à la nature, offrant une expérience de détente incomparable.

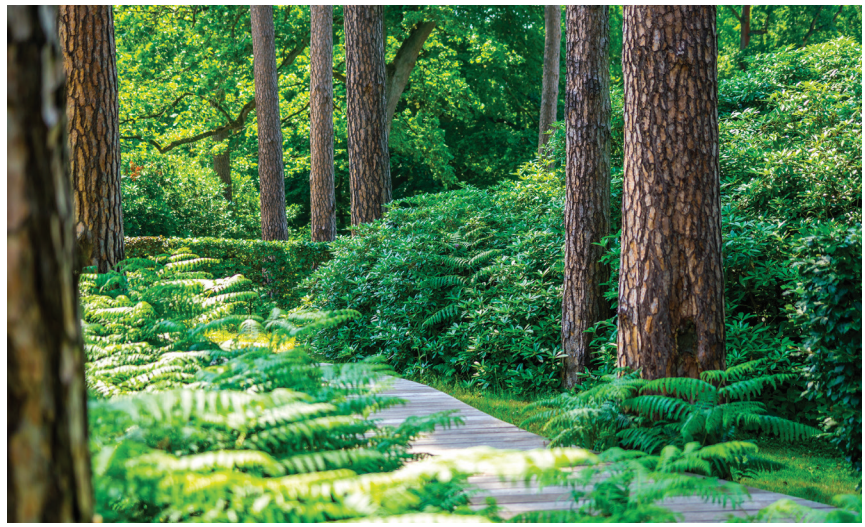
Le Dolce La Hulpe Brussels est un havre de raffinement. L'établissement offre une vue panoramique sur la nature environnante. Chaque séjour promet une détente absolue dans une ambiance luxueuse et sereine, en harmonie avec la forêt. Conçu dans un style cubique, l'établissement de 50.000 mètres carrés favorise les échanges et s'intègre harmonieusement à son environnement. Son design épuré et minimaliste crée une atmosphère élégante, mêlant rétro et contemporain, avec des matériaux naturels et des formes sobres et épurées.

Un hôtel précurseur

Certifié membre de la « Clé Verte » depuis 2012, le Dolce La Hulpe Brussels a su se montrer avant-gardiste en proposant des mesures respectueuses de l'environnement afin de réduire son empreinte écologique. En témoignent ses 1.067 panneaux solaires photovoltaïques installés sur son toit, ses 32 points de recharge pour véhicules électriques, ses distributeurs de shampoing et savon ou encore sa station d'épuration.

Un Spa Cinq Mondes

Le Dolce La Hulpe Brussels offre une expérience sensorielle exceptionnelle avec sa gamme de soins, massages et produits Cinq Mondes, inspirés par les rituels de beauté ancestraux de cinq régions emblématiques. Dans cet espace de 800 mètres carrés dédié au bien-être,



chaque traitement vise à une profonde relaxation et à un équilibre optimal du corps et de l'esprit. Le Spa comprend deux salles VIP pour les couples, sept salles de soins individuelles, un bain japonais, un hammam et une salle de relaxation avec vue sur les jardins. Ouvert 7 jours sur 7, il accueille aussi bien les résidents de l'hôtel que les visiteurs extérieurs.

Un espace wellness

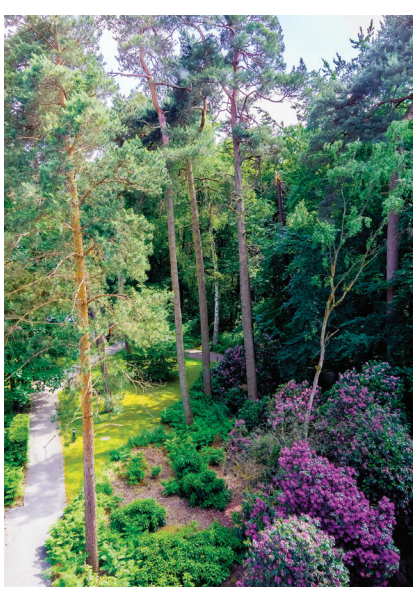
L'hôtel propose une approche holistique du bien-être avec son centre wellness, ouvert aux hôtes et à la clientèle extérieure. Doté d'une salle de fitness, d'une piscine intérieure chauffée, d'un hammam, d'un sauna et d'une terrasse ensoleillée, il offre également des activités telles que le jogging, le tennis, le VTT, la marche nordique et l'aquagym.

Des séances de yoga, tai-chi et Pilates sont disponibles par abonnement ou carte de séances. De plus, l'hôtel organise des balades en trottinette électrique et propose *«The Sphere»*, un escape game immersif.

Un lieu de gastronomie

Le Dolce La Hulpe Brussels propose deux restaurants pour les épicuriens. Le restaurant Argan offre une vue panoramique sur la forêt de Soignes depuis sa grande terrasse et propose un buffet varié ainsi que des plats à la carte. La Brasserie 135 met en avant les produits de saison et peut être privatisée pour des événements jusqu'à 56 personnes. Le Bar Badian propose une atmosphère lounge avec sa terrasse, idéale pour déguster un verre au cœur de la nature. ■

DOLCE LA HULPE BRUSSELS - 135, Chaussée de Bruxelles - La Hulpe - dolcelahulpe.com





Humour

Amine RADI

De la simple vidéo entre amis à un phénomène internet cumulant plus de 800 millions de vues, Amine Radi est devenu une figure incontournable de l'humour. Son originalité, son dynamisme et son sourire ont séduit un large public.
Après avoir quitté Casablanca pour Paris avec pour ambition de devenir expert-comptable, Amine a rapidement réalisé que sa véritable passion était ailleurs. Il a donc délaissé sa carrière dans la finance pour se lancer dans l'écriture de son premier one-man-show.
Dans ce spectacle, Amine vous invite à



partager son parcours hors du commun, depuis son succès sur internet jusqu'à son arrivée en France et à Paris. Avec une dose d'originalité, de fraîcheur et d'authenticité, il vous fera voyager à travers ses expériences, ses défis et ses rêves.
Vendredi 19 avril au CHAPITO du Casino 2000 - Tarif: à partir de 29€ Ouverture à 19h30 - Show à 20h30 - casino2000.lu

Concert

Dernier concert de Shaka Ponk

La nouvelle de la dissolution imminente du groupe a été un coup dur pour les fans de Shaka Ponk. Cependant, le groupe a décidé de faire ses adieux en beauté avec une dernière tournée. Si vous n'avez jamais eu la chance de les voir sur scène, c'est maintenant ou jamais… Leur son est puissant, leur scénographie est toujours spectaculaire et leurs performances sont époustou-



flantes. Assister à un concert de Shaka Ponk est une expérience inoubliable, intense et chargée d'énergie. En live, beaucoup de leurs titres prennent une dimension métal qui laisse tout simplement sans voix. C'est un véritable festin pour les oreilles et les yeux. Ne manquez surtout pas cette opportunité, car ce sera… LE DERNIER FUCKED UP TOUR!.
Samedi 26 octobre 2024 à 20h au Galaxie d'Amnéville Tarif: à partir de 42 € - label-ln.fr

Exposition

Lacan, l'exposition Quand l'art rencontre la psychanalyse

Le parcours est à voir et à expérimenter comme une traversée des notions spécifiquement lacaniennes, à commencer par le stade du miroir, qui a fasciné nombre d'artistes et de cinéastes. Puis est interrogé le concept de lalangue, mot inventé par Lacan pour désigner une forme et une fonction du langage plus en prise avec ce que le psychanalyste qualifie de réel, et qui résonne avec le travail d'artistes qui ont joué avec les mots, le double sens, le babillage, voire le langage des oiseaux, sans oublier le rapport à la poésie. La section Nom-du-Père sera quant à elle l'occasion de repenser la notion patriarcale.

S'ouvre alors la section de l'objet *a*, une invention de Lacan pour qualifier l'objet cause du désir en tant que manque, reste et chute, qui se déploiera en de multiples orientations.
Jusqu'au 27 mai prochain au Centre Pompidou de Metz - centrepompidou-metz.fr



SKYRIZI® in immunology

Skyrizi®
(risankizumab)

SKYRIZI® is the **FIRST and only IL-23-specific** inhibitor indicated and reimbursed in



DERMATOLOGY
for moderate-to-severe
Psoriasis[1,2]



RHEUMATOLOGY
for
Psoriatic Arthritis[1,2]



GASTROENTEROLOGY
moderately-to-severely active
Crohn's Disease[1,2]

abbvie

Skyrizi®
(risankizumab)

(This leaflet is a combination of different strengths, each strength does not have all of the indications. See the concerned SmPC for the indication). **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen. Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion. Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen: Each pre-filled pen contains 150 mg risankizumab in 1 mL solution. Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each pre-filled syringe contains 150 mg risankizumab in 1 mL solution. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: Each vial contains 600 mg of risankizumab in 10.0 mL of solution. Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge: Each cartridge contains 360 mg of risankizumab in 2.4 mL solution. Risankizumab is a humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary cells using recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: Solution for injection (injection). The solution is colourless to yellow and clear to slightly opalescent. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). The solution is colourless to slightly yellow and clear to slightly opalescent. Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge: Solution for injection (injection). The solution is colourless to yellow and clear to slightly opalescent. **Therapeutic indications**: Plaque psoriasis: Skyrizi is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. Psoriatic arthritis: Skyrizi, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Crohn's disease: Skyrizi is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to, lost response to, or were intolerant to conventional therapy or a biologic therapy. **Posology and method of administration**: This medicinal product is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Skyrizi is indicated. Posology: *plaque psoriasis and psoriatic arthritis:* The recommended dose is 150 mg administered as a subcutaneous injection at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter (either as two 75 mg pre-filled syringe injections or one 150 mg pre-filled pen or pre-filled syringe injection). Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 weeks of treatment. Some plaque psoriasis patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks. *Crohn's disease:* The recommended dose is 600 mg administered by intravenous infusion at week 0, week 4, and week 8, followed by 360 mg administered by subcutaneous injection at week 12, and every 8 weeks thereafter. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no evidence of therapeutic benefit by week 24. Missed dose: If a dose is missed, the dose should be administered as soon as possible. Thereafter, dosing should be resumed at the regular scheduled time. Special populations: *Elderly:* No dose adjustment is required (see section 5.2 of the SmPC). There is limited information in subjects aged ≥ 65 years. *Renal or hepatic impairment:* No specific studies were conducted to assess the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of Skyrizi. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies and no dose adjustments are considered necessary (see section 5.2 of the SmPC). *Paediatric population: plaque psoriasis and psoriatic arthritis*: The safety and efficacy of risankizumab in children and adolescents aged 5 to less than 18 years have not been established. No data are available. There is no relevant use of risankizumab in children aged below 6 years for the indication of moderate to severe plaque psoriasis or in children aged below 5 years for the indication of psoriatic arthritis. *Crohn's disease*: The safety and efficacy of Skyrizi for the treatment of Crohn's disease in patients below 18 years of age have not yet been established. *Overweight patients:* No dose adjustment is required (see section 5.2 of the SmPC). Method of administration: *Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe.* Skyrizi is administered by subcutaneous injection. The injection should be administered in the thigh or abdomen. Patients should not inject into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated, or affected by psoriasis. Patients may self-inject Skyrizi after training in subcutaneous injection technique. Patients should be instructed to read the 'Instructions for use' provided in the package leaflet before administration. Administration of Skyrizi in the upper, outer arm may only be performed by a healthcare professional or caregiver. *Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion:* For intravenous infusion. Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion is for intravenous use only. It should be administered over at least one hour. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6 of the SmPC. *Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge:* Skyrizi is administered by subcutaneous injection. The injection should be administered in the thigh or abdomen. Skyrizi should not be injected into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated or damaged. Patients may self-inject Skyrizi after training in subcutaneous injection technique with the on-body injector. Patients should be instructed to read the 'Instructions for use' provided in the package leaflet before administration. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. Clinically important active infections (e.g. active tuberculosis, see section 4.4 of the SmPC). **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reactions were upper respiratory infections (from 13.0% in psoriasis to 15.6% in Crohn's disease). Tabulated list of adverse reactions: Adverse reactions for risankizumab from clinical studies (Table 1 of the SmPC) are listed by MedDRA system organ class and are based on the following convention: 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) and not known (cannot be estimated from the available data). **Table 1: List of adverse reactions** (*System Organ Class* – Frequency – Adverse reactions): *Infections and infestations:* Very common: Upper respiratory infections[a], Common: Tinea infections[b], Uncommon: Folliculitis. *Nervous system disorders:* Common: Headache[c]. *Skin and subcutaneous tissue disorders:* Common: Pruritus, Rash, Uncommon: Urticaria. *General disorders and administration site conditions:* Common: Fatigue[d], Injection site reactions[e]. [a]Includes: respiratory tract infection (viral, bacterial or unspecified), sinusitis (including acute), rhinitis, nasopharyngitis, pharyngitis (including viral), tonsillitis, laryngitis, tracheitis. [b]Includes: • for Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycosis, fungal skin infection. • for Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge and for Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycosis, tinea infection [c]Includes: headache, tension headache, sinus headache. [d]Includes: fatigue, asthenia. [e]Includes • for Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: Injection site bruising, erythema, haematoma, haemorrhage, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling, induration, rash. • for Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge and for Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: Injection site bruising, erythema, haematoma, haemorrhage, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling, induration, rash, hypersensitivity, nodule, urticaria, vesicles, warmth. Description of selected adverse reactions. For Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: *Infections:* The rate of infections was 75.5 events per 100 subject-years from the psoriasis clinical studies and 43.0 events per 100 subject-years from the psoriatic arthritis clinical studies, including long-term exposure to risankizumab. The majority of cases were non-serious and mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of risankizumab. The rate of serious infections was 1.7 events per 100 subject-years from the psoriasis studies and 2.6 events per 100 subject-years from the psoriatic arthritis studies (see section 4.4 of the SmPC). *Immunogenicity:* For subjects treated with risankizumab at the recommended clinical dose for up to 52 weeks in psoriasis clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralising antibodies were detected in 24% (263/1 079) and 14% (150/1 079) of evaluated subjects, respectively. For subjects exposed to long term treatment of risankizumab (up to 204 weeks in the extension study), the immunogenicity profile observed was consistent compared to the first 52 weeks of treatment. For most subjects with psoriasis, antibodies to risankizumab including neutralising antibodies were not associated with changes in clinical response or safety. Among the few subjects (approximately 1%; 7/1 000 at week 16 and 6/598 at week 52) with high antibody titres (>128), clinical response appeared to be reduced. The incidence of injection site reactions is numerically higher in the anti-drug antibody-positive groups compared with anti-drug antibody-negative groups over short-term (16 weeks: 2.7% vs 1.3%) and longer-term treatment (>52 weeks: 5.0% vs 3.3%). The injection site reactions were all mild to moderate in severity, none were serious, and none led to discontinuation of risankizumab. For subjects treated with risankizumab at the recommended clinical dose for up to 28 weeks in psoriatic arthritis clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralizing antibodies were detected in 12.1% (79/652) and 0% (0/652) of evaluated subjects, respectively. Antibodies to risankizumab were not associated with changes in clinical response or safety for psoriatic arthritis. *Psoriatic arthritis:* Overall, the safety profile observed in patients with psoriatic arthritis treated with risankizumab was consistent with the safety profile observed in patients with plaque psoriasis. For Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge and for Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion: *Psoriasis: Infections:* Over the entire psoriasis programme including long-term exposure to risankizumab, the rate of infections was 75.5 events per 100 subject-years. The majority of cases were non-serious and mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of risankizumab. The rate of serious infections was 1.7 events per 100 subject-years (see section 4.4 of the SmPC). *Crohn's disease:* Overall, the safety profile observed in patients with Crohn's disease treated with risankizumab was consistent with the safety profile observed in patients with plaque psoriasis. *Infections:* The rate of infections in the pooled data from the 12-week induction studies was 83.3 events per 100 subject-years in subjects treated with risankizumab 600 mg intravenously compared to 117.7 events per 100 subject-years in placebo. The rate of serious infections was 3.4 events per 100 subject-years in subjects treated with risankizumab 600 mg intravenously compared to 16.7 events per 100 subject-years in placebo (see section 4.4 of the SmPC). The rate of infections in the 52-week maintenance study was 57.7 events per 100 subject-years in subjects treated with risankizumab 360 mg subcutaneously after risankizumab induction compared to 76.0 events per 100 subject-years in subjects who received placebo after risankizumab induction. The rate of serious infections was 6.0 events per 100 subject-years in subjects treated with risankizumab 360 mg subcutaneously after risankizumab induction compared to 5.0 events per 100 subject-years in subjects who received placebo after risankizumab induction (see section 4.4 of the SmPC). *Immunogenicity:* For subjects with Crohn's disease treated with risankizumab at the recommended intravenous induction and subcutaneous maintenance doses for up to 64 weeks in CD clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralizing antibodies were detected in 3.4% (2/58) and 0% (0/58) of evaluated subjects, respectively. Antibodies to risankizumab including neutralizing antibodies were not associated with changes in clinical response or safety. *Elderly:* There is limited safety information in subjects aged ≥65 years. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/19/1361/002, EU/1/19/1361/003, EU/1/19/1361/004, EU/1/19/1361/005. **On prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 01/2024. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

IL: Interleukin.

1. SmPC SKYRIZI® 150 mg PFS and PEN. Latest version.

2. SmPC SKYRIZI® 600 mg concentrate for solution for infusion and SmPC SKYRIZI® 360 mg solution for injection in cartridge. Latest version.

AbbVie sa/nv - BE-SKZD-240005 (v1.0) – February 2024

abbvie

Belles avancées pour Vertex Pharmaceuticals



Ce mois de février classiquement dédié aux maladies rares est riche en bonnes nouvelles pour Vertex Pharmaceuticals, avec une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour CASGEVY® dans la drépanocytose sévère et la bêta-thalassémie et un avis favorable du CHMP pour KALYDECO® dès l'âge d'un mois dans la mucoviscidose.

Ce 13 février, la Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle à CASGEVY® (exagamglogene autotemcel [exa-cel]), une thérapie génique de Vertex Pharmaceuticals éditée par CRISPR/Cas9.

CASGEVY® est approuvé pour le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de **drépanocytose sévère** caractérisée par des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes ou de **bêta-thalassémie dépendante des transfusions** (TDT), pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est appropriée et pour lesquels aucun donneur apparenté compatible au niveau des antigènes leucocytaires humains n'est disponible. CASGEVY® est la seule thérapie génique approuvée pour les patients atteints de drépanocytose et de TDT dans l'Union européenne (UE), ouvrant la possibilité à plus de 8000 patients d'être éligibles au traitement.

Grâce à cette approbation, CASGEVY® constitue une option thérapeutique potentiellement transformative, avec possibilité d'une guérison fonctionnelle, pour des dizaines de milliers de patients dans différentes régions du monde. En France, Vertex a obtenu un accès anticipé pour les patients TDT éligibles avant le processus national de remboursement. Vertex poursuit également sa collaboration avec des hôpitaux spécialisés dans la greffe de cellules souches afin d'établir un réseau de centres de traitement autorisés (CTA) opérant de manière indépendante pour l'administration de CASGEVY®. Actuellement, trois CTA sont opérationnels dans l'UE, avec l'objectif pour Vertex d'en activer environ 25 autres à travers l'Europe.

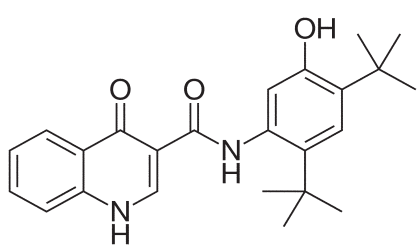
Ailleurs dans le monde

CASGEVY® est approuvé aux États-Unis pour le traitement des personnes âgées de 12 ans et plus atteintes de drépanocytose et présentant des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes. CASGEVY® a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Grande-Bretagne de la part de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints de drépanocytose et présentant des CVO récurrentes ou de la TDT, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est appropriée et pour lesquels un donneur de cellules souches hématopoïétiques apparenté et compatible avec l'antigène leucocytaire humain n'est pas disponible. CASGEVY® fait actuellement l'objet d'un examen par la *Saudi Food and Drug Authority* pour la drépanocytose et la TDT et par la U.S. Food and Drug Administration pour la TDT.

KALYDECO® (ivacaftor): avis favorable dès l'âge d'un mois

Vertex Pharmaceuticals vient de recevoir l'avis positif du CHMP pour KALYDECO® (ivacaftor) dans le traitement des nourrissons atteints de **mucoviscidose** âgés d'un mois et plus.

S'il est approuvé, KALYDECO® sera le premier et le seul médicament approuvé en Europe pour traiter la cause sous-jacente de la mucoviscidose chez les bébés âgés d'un mois ou plus présentant des mutations spécifiques du gène CFTR.



L'ivacaftor est un médicament potentiateur de la protéine CFTR, autorisé pour les patients atteints de mucoviscidose avec la mutation G551D, qui représentent 4 à 5 % des cas.

Dans l'Union européenne, l'ivacaftor est déjà approuvé pour le traitement des personnes atteintes de mucoviscidose âgées de 4 mois et plus et présentant des mutations spécifiques du gène CFTR. ■

Dr Monique Aubart

Faire du Balint en 2024: une réelle utilité?

À une époque marquée par l'avènement des technologies et de l'intelligence artificielle, qui redéfinissent le rôle des médecins, l'importance de la relation avec nos patients ne cesse de croître. Michael Balint observait que, bien que le médecin et le patient mettent parfois tout en œuvre, ils peuvent ressortir frustrés de la consultation. Les groupes Balint se penchent sur les multiples aspects de cette relation médecin-patient, en se concentrant sur les phénomènes de transfert et de contre-transfert, et outillent ainsi le professionnel de santé à mieux gérer les situations difficiles dans son travail. Plusieurs études ont montré l'efficacité des groupes Balint dans la prévention de l'épuisement professionnel, l'augmentation de la satisfaction au travail, et le renforcement de l'empathie chez les médecins et soignants participants.

Les groupes Balint se composent généralement de 6 à 12 participants, incluant des médecins (généralistes et spécialistes) ainsi que d'autres professionnels de santé.

Sous l'animation et la supervision d'un à deux leaders formés, chaque groupe travaille sur la présentation d'une rencontre avec un patient vécue comme difficile pour le soignant. La présentation du cas se fait sans interruption, permettant une immersion complète dans l'expérience vécue. Après des questions de compréhension, le groupe est invité à partager les associations libres et les sentiments, dans un climat de bienveillance, de non-jugement et de confidentialité.

L'objectif du groupe Balint est d'aider les participants à mieux comprendre les patients, à améliorer la communication et la relation avec leurs patients. Travailler au sein d'un groupe Balint peut aider à avoir un point de vue différent et permet de reconnaître la souffrance tant du patient que du soignant.
Depuis 2018, un groupe composé de médecins généralistes existe au Luxembourg et, depuis 2016, des groupes Balint sont régulièrement offerts aux assistants en médecine générale sous forme de séminaire durant leur formation.

Ces événements leur permettent de comprendre que les connaissances médicales sont basées sur des cas individuels et que chaque rencontre avec un patient est unique. Pour les jeunes médecins, ces sessions servent de « contre-culture » à l'enseignement technique prédominant.

Intégrer la méthode Balint dans sa formation continue permet de mieux se connaître et de réagir différemment aux différentes situations difficiles rencontrées lors de notre pratique. Cette intégration peut également prendre place lors de congrès, via des groupes Balint.

Les sociétés Balint proposent des week-ends ou des séminaires dédiés à cette formation continue, offrant aussi l'opportunité d'expérimenter d'autres formes de groupes Balint, telles que la sculpture ou le psychodrame. ■

Événements Balint

- **32es journées de Balint de Fribourg 2024 (FR/DE)**

Vendredi 12 et samedi 13 avril
Stadthotel Freiburg, Karlstraße 7, D-79104 Freiburg, Allemagne
Informations: *balintgesellschaft.de*

- **Les journées Balint d'Annecy La relation soignant-soigné**

Du mercredi 8 au samedi 11 mai
Novotel ATRIA,
1 avenue Berthollet, 74000 Annecy
Renseignements: Dr Philippe Heureux - +32 10 222 465 - *ph.heureux@skynet.be*

- **23rd International Balint Congress (EN)**

Du lundi 9 au vendredi 13 septembre 2024
The Colorado Chautauqua, Boulder, Colorado, Etats-Unis
Informations:
www.americanbalintsociety.org/2024_ibf_congress.php

Mars 2024

Mercredi 20 mars
LET'S TALK ABOUT SEX! - LES IST

Lieu: Forum Geessekäppchen - Info: alformec.lu

Mercredi 20 mars de 13h00 à 14h00
LES SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA KANNERKLINIK

Thème: Maladie de Kawasaki
Orateur: Dr Armand Biver
Lieu: CHL Salle au -1, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu

Jeudi 21 mars de 18h30 à 19h30
COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Place des exercices dans la prise en charge de la tendinopathie d'Achille
Orateur: Yoann Demangeot
Info: chl.lu / sportkine.lu

Vendredi 22 mars de 09h00 à 18h00
JOURNÉE SANTÉ PÉRINATALE

Lieu: Mama Shelter, 2 rue du Fort Niedergruenewald, L-1616 Luxembourg
Info: sante.public.lu/lih.lu



Mardi 26 mars de 17h00 à 18h00
LES MARDIS EN NEUROSCIENCE

Thème: Encore des nouveautés sur les céphalées
Orateur: Dr Monique Reiff (Neurologie - CHL)
Lieu: CHL Salle R1A, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu

Mercredi 27 mars de 13h00 à 14h00
LES SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA KANNERKLINIK

Thème: HTA
Orateur: Dr Olivier Niel
Lieu: CHL Salle au -1, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu



Avril 2024

Mercredi 17 avril de 14h30 à 17h00
KAFFEEKLATSCH: TRANSPLANTATION

Info: hopitauxschuman.lu

Mercredi 17 avril de 13h00 à 14h00
LES SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA KANNERKLINIK

Thème: Allaitement - Orateur: Dr Isabelle Kieffer
Lieu: CHL Salle au -1, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: chl.lu

Jeudi 18 avril
LET'S TALK ABOUT SEX! - LES DROITS SEXUELS ET LES VIOLENCES

Lieu: Auberge de Jeunesse Luxembourg-ville - Info: alformec.lu

---

Lundi 22 avril
LET'S TALK ABOUT SEX! - DIVERSITÉ SEXUELLE, CORPORELLE ET DE GENRE

Lieu: Centre LGBTIQ+ Cigale - Info: alformec.lu

Jeudi 25 avril de 11h00 à 13h30
SOCIAL INEQUALITIES IN CANCER INCIDENCE AND SURVIVAL. QUANTITATIVE APPROACHES IN FRANCE AND EUROPE

Orateur: Prof Guy Launoy
Lieu: Salle Marie S. Curie & Salle Louis Pasteur, 1 A-B Rue Thomas Edison, L-1445 Luxembourg - Info: lih.lu

---

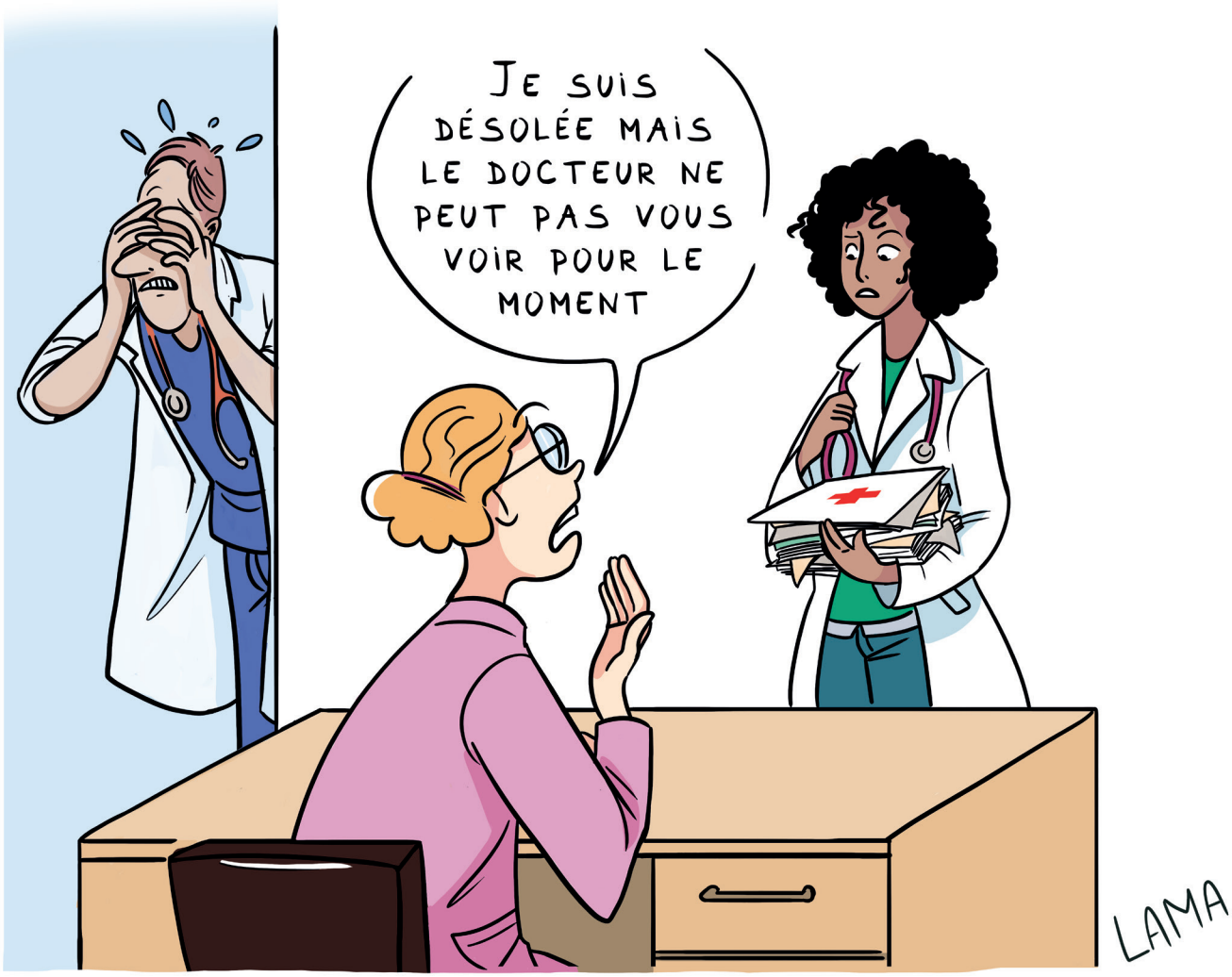
Samedi 27 avril de 8h30 à 17h00
GRAND JOURNÉE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

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

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

BURN-OUT DU CORPS MÉDICAL

NE FERMONS PAS LES YEUX



Semper LUXEMBOURG MADE IN LUXEMBOURG

dsb communication

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.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Diabète de type 2 Jardiance est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète Pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique, les événements cardiovasculaires et rénaux, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. du Résumé des Caractéristiques du produit. Insuffisance cardiaque Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Maladie rénale chronique Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Diabète de type 2 La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Insuffisance cardiaque La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. Maladie rénale chronique La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. Toutes les indications Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, cependant, il ne doit pas prendre une double dose le même jour. *Populations particulières Insuffisants rénaux* En raison de l'expérience limitée, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 20 mL/min/1,73 m². Chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m², la dose quotidienne d'empagliflozine est de 10 mg. Chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité de l'empagliflozine en termes de réduction glycémique est diminuée en cas de DFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m², et probablement absente si le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m². De ce fait, si le DFGe descend en dessous de 45 mL/min/1,73 m², l'association d'un autre traitement hypoglycémiant doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP). *Insuffisants hépatiques* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. *Patients âgés* Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **« Effets indésirables »**). *Population pédiatrique* La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants qui présentent un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et chez les enfants âgés de moins de 10 ans. La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de la maladie rénale chronique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Généralités L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un diabète de type 1 (voir dans cette rubrique « Acidocétose »). Acidocétose Des cas d'acidocétose, y compris des cas pouvant engager le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été décrits chez des patients diabétiques traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique, avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ignore si une acidocétose est plus probable de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine. Bien que les patients non diabétiques soient moins susceptibles de présenter une acidocétose, des cas ont également été signalés dans cette population. Le risque d'acidocétose doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie. Si une acidocétose est suspectée ou diagnostiquée chez un patient, le traitement par empagliflozine doit être immédiatement arrêté. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par empagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient. Avant de débuter un traitement par empagliflozine, les antécédents du patient pouvant prédisposer à l'acidocétose doivent être pris en considération. Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose incluent les patients avec un faible capital de cellules bêta fonctionnelles (par exemple, des patients ayant un diabète de type 2, avec un faible taux de peptide C, ayant un diabète auto-immun de l'adulte [LADA] ou des antécédents de pancréatite), les patients avec des affections entraînant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline ont été réduites et ceux dont les besoins en insuline sont accrus en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Chez ces patients, les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence. La reprise d'un traitement par un inhibiteur du SGLT2 chez des patients pour lesquels un antécédent d'acidocétose est survenu en cours de traitement par inhibiteur du SGLT2, n'est pas recommandée à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé. Jardiance ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un diabète de type 1. Les données issues d'un programme d'essais cliniques mené chez des patients atteints d'un diabète de type 1 ont montré que l'acidocétose survient plus souvent chez les patients traités par empagliflozine 10 mg et 25 mg en complément d'un traitement par insuline par rapport au placebo. Insuffisance rénale En raison de l'expérience limitée, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 20 mL/min/1,73 m². Chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m², la dose quotidienne d'empagliflozine est de 10 mg (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). L'efficacité de l'empagliflozine en termes de réduction glycémique dépend de la fonction rénale ; elle est diminuée en cas de DFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m², et probablement absente si le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Surveillance de la fonction rénale Une évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit : - Avant l'instauration du traitement par empagliflozine et à intervalles réguliers pendant le traitement, c.-à-d. au moins une fois par an (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Effets indésirables »). - Avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale. Risque d'hypovolémie Du fait du mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2, la diurèse osmotique qui accompagne la glycosurie peut entraîner une légère diminution de la pression artérielle. Par conséquent, une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par l'empagliflozine peut représenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, les patients sous traitement antihypertenseur avec des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus. Dans le cas d'affections pouvant entraîner une perte hydrique (par ex. les maladies gastro-intestinales), une surveillance attentive de l'état volémique (par ex. examen physique, mesures de la pression artérielle, analyses biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée chez les patients recevant de l'empagliflozine. L'interruption temporaire du traitement par empagliflozine doit être envisagée jusqu'à ce que la perte hydrique soit corrigée. Patients âgés L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état d'hydratation du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Un plus grand nombre de ces patients traités par empagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une hypovolémie, comparé au placebo (voir rubrique « Effets indésirables »). Par conséquent, il faut particulièrement veiller au volume de leurs apports hydriques dans le cas d'une administration concomitante avec des médicaments qui peuvent entraîner une hypovolémie (par exemple, diurétiques, IEC). Infections urinaires compliquées Des cas d'infection des voies urinaires avec des complications incluant des pyélonéphrites et des urosepsis, ont été signalés chez les patients traités par empagliflozine (voir rubrique « Effets indésirables »). Une interruption temporaire de l'empagliflozine doit être envisagée chez les patients ayant une infection des voies urinaires avec des complications. Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée « gangrène de Fournier ») ont été rapportés chez des patients diabétiques de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2. Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence. Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Jardiance doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré. Amputations des membres inférieurs Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement d'un orteil) a été observée au cours d'études cliniques à long terme menées avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds. Atteinte hépatique Des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés avec l'empagliflozine au cours des essais cliniques. Il n'a pas été établi de lien de causalité entre l'empagliflozine et l'atteinte hépatique. Augmentation de l'hématocrite Une augmentation de l'hématocrite a été observée au cours du traitement avec l'empagliflozine (voir rubrique « Effets indésirables »). Maladie rénale chronique Les patients présentant une albuminurie pourraient tirer un plus grand bénéfice du traitement par empagliflozine. Cardiopathie infiltrative ou cardiomyopathie de Takotsubo Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez des patients atteints d'une cardiopathie infiltrative ou d'une cardiomyopathie de Takotsubo. L'efficacité chez ces patients n'est donc pas établie. Bilan urinaire En raison de son mécanisme d'action, les patients sous Jardiance auront un test de dépistage du glucose urinaire positif. Interférence avec le dosage du 1,5anhydroglucitol (1,5AG) Il n'est pas recommandé d'utiliser le dosage du 1,5AG pour la surveillance du contrôle glycémique, car il ne constitue pas une mesure fiable pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT2. Il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes pour surveiller le contrôle glycémique. Lactose Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou galactose, ne doivent pas prendre ce médicament. Sodium Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité *Diabète de type 2* Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). *Insuffisance cardiaque* Les études EMPEROR ont inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite (N = 3 726) ou préservée (N = 5 985) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved combinées était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 11,4 %, placebo : 9,7 %). *Maladie rénale chronique* L'étude EMPA-KIDNEY a inclus des patients présentant une maladie rénale chronique (N = 6 609) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ 44 % des patients présentaient un diabète de type 2. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude EMPA-KIDNEY étaient la goutte (empagliflozine : 7,0 %, placebo : 8,0 %) et l'insuffisance rénale aiguë (empagliflozine : 2,8 %, placebo : 3,5 %), qui ont été plus fréquentes chez les patients du groupe placebo. Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. Liste des effets indésirables Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation **Classe de système d'organe** : Infections et infestations : **Fréquent** : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales[a] - Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis)[b] **Rare** : Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)* • **Classe de système d'organe** : Troubles du métabolisme et de la nutrition : **Très fréquent** : Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)[c] **Fréquent** : Soif **Peu fréquent** : Acidocétose* • **Classe de système d'organe** : Affections gastro-intestinales : **Fréquent** : Constipation • **Classe de système d'organe** : Affections de la peau et du tissu sous-cutané : **Fréquent** : Prurit (généralisé) - Rash **Peu fréquent** : Urticaire - Angio-oedème • **Classe de système d'organe** : Affections vasculaires : **Très fréquent** : Hypovolémie[d] • **Classe de système d'organe** : Affections du rein et des voies urinaires : **Fréquent** : Augmentation des mictions[e] **Peu fréquent** : Dysurie **Très rare** : Néphrite tubulo-interstitielle • **Classe de système d'organe** : Investigations : **Fréquent** : Augmentation des lipides sériques[f] **Peu fréquent** : Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire[g] - Augmentation de l'hématocrite[h]. *a* Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires * Voir rubrique 4.4 du RCP Description de certains effets indésirables *Hypoglycémie* La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 6,5 %, placebo : 6,7 %). *Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)* Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés à une fréquence similaire chez les patients diabétiques traités par empagliflozine et par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 2,2 %, placebo : 1,9 %). *Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 2,3 %, placebo : 0,8 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,7 %, placebo : 0,7 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo. *Augmentation des mictions* Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %). Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,9 %, placebo : 0,5 %). *Infection des voies urinaires* La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. *Hypovolémie* La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). *Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire* La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0, 5% ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-RÉG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. Ce phénomène a également été observé dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque et dans l'étude EMPA-KIDNEY. *Augmentation des lipides sériques* Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion étaient respectivement, pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, de 4,9 % et 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol total ; de 3,3 % et 3,6 % contre 0,4 % pour le HDL-cholestérol ; de 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et de 9,2 % et 9,9 % contre 10,5 % pour les triglycérides. *Augmentation de l'hématocrite* Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG Outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. Population pédiatrique L'étude DINAMO a inclus 157 enfants âgés de 10 ans et plus présentant un diabète de type 2. Parmi eux, 52 patients ont reçu l'empagliflozine, 52 la linagliptine et 53 le placebo. Durant la phase contrôlée contre placebo, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie, dont les taux globaux étaient plus élevés dans les groupes empagliflozine poolés par rapport au groupe placebo (données poolées pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg : 23,1 % ; placebo : 9,4 %). Aucun de ces événements n'était sévère et n'a nécessité d'assistance. Globalement, le profil de sécurité chez l'enfant était similaire à celui observé chez les adultes atteints de diabète de type 2. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 Bruxelles Madou Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be /e-mail: adr@afmps.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2023 PC-BE-103992 **Notes:** § JARDIANCE® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de JARDIANCE®. JARDIANCE® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'ACD. JARDIANCE® doit être utilisé avec prudence chez les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose pendant le traitement par JARDIANCE®. Chez les patients chez qui on soupçonne ou diagnostique une ACD, le traitement par JARDIANCE® doit être interrompu immédiatement. Pour l'utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, voir le RCP. ¶ Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit pour plus de détails sur la posologie. Pour les patients atteints de DT2 : Augmenter à 25 mg une fois par jour chez les patients atteints de DT2 qui tolèrent 10 mg et qui ont besoin d'un contrôle glycémique supplémentaire. JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. JARDIANCE® est indiqué chez les adultes pour letraitement de l'insuffisance rénale chronique. *Dans l'étude EMPA-KIDNEY® –étude randomisée, à groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 6 609 patients atteints d'IRC –l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n=3 304) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=3 305). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPA-KIDNEY® se composait des décès d'origine CV ou de la progression de la maladie rénale. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 28 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,72 ; IC à 95 % 0,64-0,82 ; p<0,001). †Dans l'étude EMPEROR-Reduced® –étude randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée contre placebo, menée chez 3 370 patients atteints d'ICFEr– l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n= 1 863) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=1867). Les sujets étaient des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II, III ou IV) et présentant une fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40 %). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPEROR-Reduced® se composait des décès d'origine CV ou des HIC analysés sous forme de délai jusqu'au premier événement. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 25 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,75 ; IC à 95 % : 0,65-0,86 ; p<0,001). Dans l'étude EMPEROR-Preserved® –étude randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée contre placebo, menée chez 5 988 patients atteints d'ICFEp–l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE® 10 mg (n=2 997) ont été évaluées par rapport à un placebo (n=2 991). Les sujets étaient des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II, III ou IV) et présentant une fraction d'éjection préservée (FEVG > 40 %). Le critère d'évaluation principal de l'étude EMPEROR-Preserved® se composait des décès d'origine CV ou des HIC, analysés sous forme de délai jusqu'au premier événement. Les patients traités avec JARDIANCE® ont présenté une RRR de 21 % pour ce critère d'évaluation (HR=0,79 ; IC à 95 % : 0,69-0,90 ; p<0,001). ‡Le principal critère composite dans l'étude EMPA-REG OUTCOME® était le MACE à 3 points, comprenant les décès d'origine CV, l'IM non fatal ou l'AVC non fatal, qui ont été analysés dans le groupe JARDIANCE® regroupé par rapport au groupe placebo. Les sujets étaient des patients adultes présentant un DT2 insuffisamment contrôlé et une MC, une MAP ou des antécédents d'IM ou d'AVC. La RRR de 14 % dans le MACE à 3 points (HR=0,86 ; IC à 95 % : 0,74-0,99 ; p<0,001 pour la non-infériorité; p = 0,04 pour la supériorité) était attribuable à une réduction du risque de décès d'origine CV (HR=0,62 ; IC à 95 % : 0,49-0,77) ; il n'y avait pas de changement de risque d'IM non fatal HR=0,87 ; IC à 95 % : 0,70-1,09) ou d'AVC non fatal (HR=1,24 ; IC à 95 % : 0,92-1,67). **Abréviations:** CV = cardiovasculaire; DT2 = diabète de type 2 ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IC =insuffisance cardiaque; IC = intervalle de confiance; ICFEp = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée; ICFEr =insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite; IM = infarctus du myocarde; IRC = insuffisance rénale chronique ; MACE= événements cardiovasculaires indésirables majeurs; MAP = maladie artérielle périphérique; MC = maladie coronarienne; MCV = maladie cardiovasculaire; NYHA = New York Heart Association ; HR = rapport de cotes ; RRR = réduction du risque relatif; ACD = acidocétose diabétique **Références:** 1. JARDIANCE® RCP, version actuelle disponible. 2. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023:388(2):117-127. (EMPA-KIDNEY results and the publication's Supplementary Appendix.) 3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020:383(15):1413-1424. (EMPEROR-Reduced results and the publication's Supplementary Appendix.) 4. Anker SD, Butler J, FilippatosG, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021:385(16):1451-1461. (EMPEROR-Preserved results and the publication's Supplementary Appendix.) 5. ZinmanB, WannerC, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015:373(22):2117-2128. (EMPA-REG OUTCOME® results and the publication's Supplementary Appendix.) PC-BE-103821 - 02/2024



Cond.	N° nationaux	PP (€)
3x (24+4)	0913946	37,72 €
6x (24+4)	0913963	65,53 €
13x (24+4)	0913977	130,42 €

UNE CONTRACEPTION SANS COMPROMIS

drovelis®

drospirénone 3 mg + estétrol 14,2 mg



Pour plus d'informations sur Drovelis®

1ère contraception orale avec estétrol

▼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 :** Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estétrol monohydraté équivalant à 14,2 mg d'estétrol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Contraception orale. La décision de prescrire Drovelis doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Drovelis en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie et mode d'administration ; *Comment prendre Drovelis :* Voie orale. Prendre 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure environ, si nécessaire, avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Chaque plaquette commence avec 24 comprimés roses actifs, suivis de 4 comprimés placebo blancs. Chaque plaquette suivante commence le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis, et l'autocollant correspondant au jour de prise du premier comprimé doit être collé sur la plaquette de comprimés comme indicateur. L'hémorragie de privation commence habituellement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo blancs et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée. *Comment commencer Drovelis : Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois) :* La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel de la femme, c.-à-d., le premier jour de ses règles, et de cette manière, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Si le premier comprimé est pris au cours des jours 2 à 5 des règles, ce médicament ne sera efficace qu'après les 7 premiers jours consécutifs de prise des comprimés roses actifs. Une méthode contraceptive barrière fiable telle qu'un préservatif doit donc être utilisée en complément, au cours de ces 7 premiers jours. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer Drovelis. *Si un CHC (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique) était utilisé précédemment :* La femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, ou au plus tard, le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique était utilisé, la femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour où un nouvel anneau ou dispositif aurait dû être mis en place. *Si une méthode contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, était utilisé précédemment :* La femme peut passer de la pilule progestative seule à Drovelis à tout moment (pour un implant ou un DIU, le jour du retrait, et pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés. *Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :* La femme peut commencer Drovelis immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. *Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :* Il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement entre le 21ème et le 28ème jour après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, il est recommandé de recourir à une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par CHC ou la femme doit attendre le retour de ses règles. *Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés :* Les comprimés placebo blancs de la dernière rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de les jeter afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de **comprimés actifs roses**: S'il s'est écoulé **moins de 24 heures** depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. S'il s'est écoulé **24 heures ou plus** depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes: 1. L'intervalle de comprimés sans hormones recommandé est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 4 jours. 2. Sept jours de prise ininterrompue des comprimés actifs roses sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne: *Jour 1-7 :* L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. En complément, une méthode contraceptive barrière telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches de la période de prise de comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé. *Jour 8-17 :* L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'1 comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. *Jour 18-24 :* Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo. Cependant, il est encore possible d'éviter la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire dès lors que la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. 1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés roses actifs. Les 4 comprimés placebo blancs de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés roses actifs de la deuxième plaquette mais des métrorragies ou « spottings » sont possibles pendant la prise des comprimés roses actifs. 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés roses actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors prendre les comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, incluant les jours d'oubli de prise de comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante. Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. *Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :* En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex., des vomissements ou une diarrhée), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires. Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé rose actif, un autre comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé rose actif doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique « *Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés* », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) rose(s) actif(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette. *Comment décaler ou retarder les règles :* Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Drovelis sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs roses de la seconde plaquette. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent survenir. La prise normale de Drovelis recommence ensuite après la prise des comprimés placebo. Pour décaler l'arrivée de ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel elle est habituée avec son schéma de prise, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des « spottings » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). *Populations particulières : Personnes âgées :* Drovelis n'est pas indiqué après la ménopause. *Insuffisance rénale :* Drovelis n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. *Insuffisance hépatique :* Aucune étude clinique sur Drovelis n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. *Population pédiatrique :* Drovelis est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Drovelis chez les adolescentes âgées de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour les CHC contenant de l'estétrol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considérées comme étant applicables à l'utilisation de Drovelis. Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Drovelis, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue. Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) : TEV - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ; Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ; Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée ;Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) : TEA - présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine) ; Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ; Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ; Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ; Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que: diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéinémie sévère. Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë. Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Malignités influencées par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connues ou suspectées. Saignements vaginaux non diagnostiqués. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité ; Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Drovelis sont des métrorragies (4,3 %), des céphalées (3,2 %), de l'acné (3,2 %), des hémorragies vaginales (2,7 %) et de la dysménorrhée (2,4 %). Liste des effets indésirables: Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organe MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante: fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000). Les effets indésirables fréquents: anomalies et troubles de l'humeur[1], trouble de la libido, céphalées, douleur abdominale, nausées, acné, douleur mammaire, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, ménorragie et fluctuation du poids. Les effets indésirables peu fréquents: infection fongique, infection vaginale, infection des voies urinaires, trouble de l'appétit, dépression[2], trouble anxieux[3], insomnie, trouble affectif[4], stress, migraine, sensation vertigineuse, paresthésie, somnolence, bouffée de chaleur, distension abdominale, vomissements, diarrhée, alopécie, hyperhidrose[5], affections cutanées[6], dorsalgie, hémorragie de privation anormale[7], gonflement mammaire, trouble vulvovaginal[10], pertes vaginales, syndrome prémenstruel, masse du sein[11], spasme utérin, hémorragie utérine, ménométrorragie, dyspareunie, fatigue, œdème, douleur thoracique, sensation d'état anormal, augmentation des enzymes hépatiques et anomalie des lipides (ou dyslipidémies). Les effets indésirables rares: mastite, fibroadénome du sein, hypersensibilité, hyperkaliémie, rétention d'eau, nervosité, amnésie, déficit visuel, vision trouble, sécheresse oculaire, vertige, hypertension, thrombose veineuse, thrombophlébite, hypotension, varice, reflux gastro-œsophagien, colite, trouble de la motilité gastro-intestinale, constipation, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, gonflement des lèvres, dermatite[7], trouble pigmentaire[8], hirsutisme, séborrhée, prurit, gonflement du visage, urticaire, altération de la couleur cutanée, contractures musculaires, gêne dans un membre, tuméfaction articulaire, douleur dans les extrémités, spasme vésical, odeur d'urine anormale, grossesse extra-utérine, kyste de l'ovaire, troubles de la lactation, trouble endométrial, métrorragies fonctionnelles, douleur pelvienne, affection du mamelon, altération de la couleur du sein, saignement pendant les rapports sexuels, malaise[12], douleur, hyperthermie, augmentation de la pression artérielle, exploration fonctionnelle rénale anormale, augmentation du taux sanguin de potassium, augmentation du taux de sanguin de glucose, diminution de l'hémoglobine, diminution de la ferritine sérique et présence de sang dans les urines. [1] y compris labilité affective, colère, humeur euphorique, irritabilité, altération de l'humeur et sautes d'humeur. [2] y compris humeur dépressive, symptôme dépressif, état larmoyant et dépression. [3] y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. [4] y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. [5] y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. [6] y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. [7] y compris dermatite et eczéma. [8] y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. [9] y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. [10] y compris odeur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. [11] y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. [12] y compris malaise et diminution de la performance. Description de certains effets indésirables particuliers : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC: Troubles thrombo-emboliques veineux ; Troubles thrombo-emboliques artériels ; Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ; Chloasma ; La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiœdème héréditaire ou acquis. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. *Interactions :* Les hémorragies utérines et/ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. 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 : La Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail :adr@afmps.be. Le Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/1547/001-004. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 30/03/2023. KEDP/DAFBLT/LUX-FR, date of creation 01/2024, E.R. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden.

GEDEON RICHTER

Health is our mission