

# Semper

LUXEMBOURG

## ASCO

Cancers urothéliaux:  
la lumière au bout du tunnel

## RÉCHERCHE

R-MMS: surveillance  
et réhabilitation de  
la sclérose en plaques

## PERSPECTIVE

Pr Catherine Reenaers  
Crohn et rectocolite: quels seront  
les traitements de demain?

## ENTRETIENS

**Martine  
Deprez**

Engagés, motivés, créatifs  
et toujours à l'écoute

## PROFESSION

Besoins médicaux non satisfaits  
Innovations des biolabs:  
répondre aux espoirs des patients

## CAS CLINIQUE

Une infection urinaire particulière

Mais aussi nos pages agenda et sorties, nos pages évason...

**BIPRESSIL**<sup>®</sup>

Bisoprolol fumarate | Perindopril arginine

## L'APPROBATION DE LA NOUVELLE INDICATION DU TRAITEMENT COMBINÉ RÉLUGOLIX (RYEQO®) VIENT ÉLARGIR DE FAÇON SIGNIFICATIVE LES OPTIONS DE TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX POUR L'ENDOMÉTRIOSE SYMPTOMATIQUE.

*Lors du congrès FIGO 2023, le symposium financé par Gedeon Richter a détaillé la nouvelle possibilité de traiter les symptômes de l'endométriose grâce au traitement combiné, à base de rélugolix. Ryeqo® a également été autorisé au sein de l'UE le 30 octobre 2023 pour le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose<sup>1</sup>.*

L'endométriose est une affection gynécologique chronique dépendante des œstrogènes qui touche environ 10 % des femmes en âge de procréer, dont 75 % souffrent de douleurs pelviennes modérées à sévères<sup>2</sup>. Ces dernières se définissent par des symptômes chroniques comme des douleurs menstruelles, des douleurs non menstruelles et de la dyspareunie. L'endométriose est avant tout un défi majeur auquel est confrontée la patiente, mais aussi le médecin traitant car le diagnostic est difficile et les options thérapeutiques limitées.

Le Prof. Dr. Paola Vigano (*service de gynécologie et d'obstétrique de la polyclinique de Milan, Italie*) a évoqué le long délai observé entre l'apparition des symptômes et le diagnostic. Une étude d'envergure mondiale réalisée en 2011 a montré que le délai moyen avant le diagnostic s'élève à 6,7 ans<sup>3</sup>. Au cours de la période précédant le diagnostic, les femmes ont également davantage recours aux soins de santé de première et deuxième lignes<sup>4</sup>.

**Ce long délai avant diagnostic entraîne un coût élevé en termes de santé**, dont les principales causes sont les symptômes associés à la douleur et l'infertilité. En outre, ce délai peut aussi être associé à de nombreux autres problèmes, tels que la charge psychologique, l'altération de la qualité de vie (y compris les limitations tant dans la vie professionnelle que sociale), la douleur chronique et une confiance réduite dans la médecine.

Le Prof. Dr. Pietro Santulli (*service de gynécologie et d'obstétrique de l'hôpital universitaire Cochin à Paris, France*) a souligné que **la chirurgie est encore trop souvent considérée comme le traitement de première ligne de l'endométriose**. Ainsi, une étude française récente a montré que 62 % des patientes atteintes d'endométriose ont subi une intervention chirurgicale, qui dans 22 % des cas impliquait une procédure invasive<sup>5</sup>. Cependant, la chirurgie peut être associée à des complications et le risque de récurrence est élevé ; le cas échéant, une nouvelle

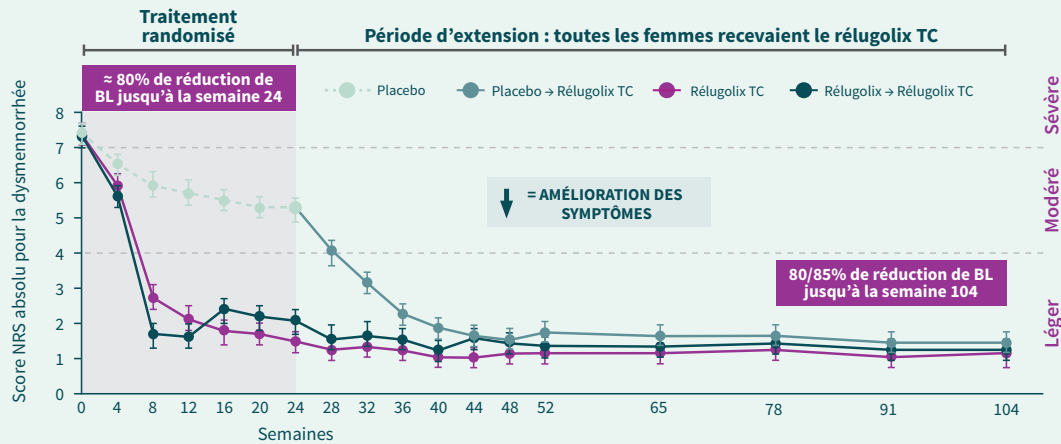
intervention chirurgicale sera requise ou un traitement hormonal devra être administré. Le Prof. Santulli préconise donc d'envisager d'emblée un traitement médical. Le traitement hormonal semble logique, dans la mesure où l'endométriose est une maladie chronique qui persiste toute la vie et qui se caractérise par un processus inflammatoire largement induit par les menstruations. En ce qui concerne le traitement hormonal, il est possible d'utiliser à la fois des pilules combinées contraceptives et des progestatifs, mais aussi des agonistes- et des antagonistes de la GnRH.

### **Le traitement combiné (TC) par rélugolix est efficace et sûr pour le traitement symptomatique de l'endométriose**

La perception de douleur dans l'endométriose est de nature physiopathologique complexe. La prise en charge de cette douleur sera donc pluridisciplinaire, mais le traitement hormonal en est la pierre angulaire<sup>6</sup>. Dans de nombreux pays, le traitement de première ligne de l'endométriose consiste en des pilules combinées hormonales contraceptives et des progestatifs, mais il ne s'avère pas toujours suffisant et peut également entraîner des effets indésirables tels que des fluctuations d'humeur et des dépressions. La Prof. Dr. Sylvia Mechsner (*gynécologue à l'hôpital universitaire de la Charité à Berlin, Allemagne*) a dès lors mentionné l'enregistrement récent en Europe du traitement combiné rélugolix (Ryeqo®), qui appartient à la classe des antagonistes de la GnRH oral, en tant que traitement de l'endométriose en deuxième ligne. **Les antagonistes de la GnRH offrent plusieurs avantages par rapport aux agonistes, incluant leur mode d'administration par voie orale, leur plus grande affinité pour le récepteur de la GnRH et la régulation centrale négative de la sécrétion de FSH et de LH, sans recrudescence initiale des symptômes.**

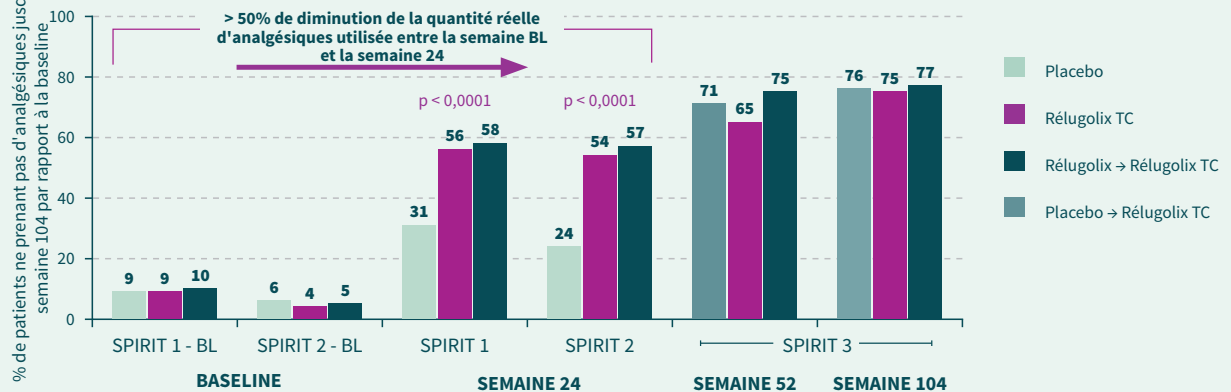
L'association de l'antagoniste de la GnRH rélugolix (40 mg) et d'une faible dose d'estradiol (1 mg) dans un seul comprimé oral permet d'éviter la survenue de symptômes hypo-œstrogéniques, donnant lieu à une perte osseuse et à des symptômes vasomoteurs. Pour prévenir la croissance de l'endomètre induite par l'estradiol, 0,5 mg d'acétate de noréthistérone (NETA), un progestatif synthétique, a été ajouté au comprimé. **L'ovulation est inhibée au cours du traitement combiné par rélugolix ; le médicament exerce donc également un effet contraceptif**. Il est important de noter que cet effet est très rapidement réversible : l'ovulation réapparaît en moyenne 23,5 jours après l'arrêt du TC par rélugolix<sup>6</sup>. L'efficacité et la sécurité du TC par rélugolix ont été évaluées dans le cadre de deux études multinationales de phase 3 avec groupes parallèles : SPIRIT1 (N=638) et SPIRIT2 (N=623). Dans ces deux études, les participantes ayant un diagnostic confirmé d'endométriose ont reçu, selon une randomisation 1:1:1, soit un placebo ou un TC par rélugolix pendant 24 semaines, soit l'antagoniste de la GnRH rélugolix pendant 12 semaines en monothérapie suivi d'un TC par rélugolix durant 12 semaines. À ces deux études a succédé une étude d'extension à long terme dans laquelle toutes les participantes ont reçu le TC par rélugolix pendant 80 semaines supplémentaires (soit une période de traitement totale de 104 semaines)<sup>8,9</sup>. Les deux principaux critères d'évaluation étaient le pourcentage de patientes présentant une réponse pour la dysménorrhée et le pourcentage de réponse pour les douleurs pelviennes non menstruelles. Les répondentes cliniques ont été définies comme les patientes qui 1) ont montré une réduction de la dysménorrhée d'au moins 2,8 points sur l'échelle d'évaluation numérique (NRS), sans augmentation de l'utilisation d'analgésiques, ou 2) ont montré une réduction de la douleur pelvienne non menstruelle d'au moins 2,1 points sur le NRS, sans augmentation d'utilisation d'analgésiques. Dans les deux études, la sévérité de la dysménorrhée a diminué rapidement de sévère à légère, avec une réduction d'environ 84 % (par rapport à la valeur initiale) après 24 semaines de traitement combiné par rélugolix<sup>8</sup> ; cette réduction s'est maintenue après 104 semaines de traitement<sup>9</sup> (*graphique 1*). Dans les

**Graphique 1: réduction significative de la dysménorrhée de sévère en baseline à légère après 8 semaines de traitement et maintenue jusqu'à la semaine 104<sup>8,9</sup>**



Les barres d'erreur indiquent les limites supérieures et inférieures des intervalles de confiance à 95%.  
Graphique adapté de Giudice LC, et al. Lancet 2022;399:2267-79 et Becker CM et al, Hum Reprod. 2024 Jan 18:dead263  
BL : Baseline ; TC : thérapie combinée, NRS : Numeric Rating Scale

**Graphique 2: le pourcentage de patientes ne prenant pas d'analgésiques a augmenté de manière significative par rapport à la baseline<sup>8,9</sup>**



Valeurs en % arrondies au nombre entier le plus proche. La valeur P est une comparaison entre rélugolix TC et le placebo à la semaine 24 avec le score de base et les facteurs de stratification (région géographique : Amérique du Nord vs reste du monde; nombre d'années depuis le diagnostic chirurgical d'endométriose : <5 ans vs ≥5 ans) en tant que covariables.  
Graphique adapté de Giudice LC, et al. Lancet 2022;399:2267-79 et Becker CM et al, Hum Reprod. 2024 Jan 18:dead263  
BL : baseline; TC : thérapie combinée

deux études, une réduction significative a également été observée pour les douleurs pelviennes non menstruelles après 24 semaines de TC par rélugolix par rapport au placebo<sup>8</sup>; cette réduction s'est maintenue pendant la période d'extension, avec une réduction d'environ 70 % après 104 semaines de TC par rélugolix<sup>9</sup>. Des réductions significatives ont également été observées pour les critères d'évaluation secondaires, tels que la douleur pelvienne générale et la dyspareunie, après 24 semaines dans le groupe TC par rélugolix<sup>8</sup>; ces réductions se sont maintenues jusqu'à la semaine 104<sup>9</sup>. Concernant le score du domaine de la douleur EHP-30, qui mesure l'effet de la douleur sur le fonctionnement quotidien, une amélioration de 72 % a été observée après 104 semaines<sup>9</sup>. Au début des études SPIRIT 1 et 2, seules 10 % des patientes n'utilisaient pas d'analgésiques; toutefois, après 24 semaines de traitement combiné par rélugolix, plus de 55 % des patientes n'en utilisaient plus<sup>8</sup> et ce chiffre a même grimpé jusqu'à 75 % après 104 semaines de traitement<sup>9</sup> (graphique 2). Une tendance similaire a été observée en ce qui concerne la prise d'opioïdes<sup>8,9</sup>. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé pendant toute la durée de l'étude. **La fréquence des effets indésirables**

**sous le TC par rélugolix était similaire à celle observée dans le groupe placebo**, les maux de tête et les bouffées de chaleur étant les effets indésirables les plus fréquemment rapportés<sup>8</sup>. Ce profil d'effets indésirables était similaire à celui relevé dans l'étude LIBERTY de phase 3, dans laquelle le TC par rélugolix a été évalué pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques. Un profil de sécurité favorable constituait également un critère important dans les études SPIRIT. **Un traitement combiné de 24 semaines par rélugolix n'a entraîné qu'une réduction de < 1 % de la densité minérale osseuse; par ailleurs, sur toute la période de l'étude de 104 semaines, la densité minérale osseuse est restée stable<sup>9</sup>.**

**La Prof. Mechsner considère Ryego® comme une nouvelle classe thérapeutique pour le traitement symptomatique à long terme de l'endométriose, combinant efficacité et sécurité dans un seul comprimé à prendre par voie orale une fois par jour, ce qui est bénéfique pour l'observance thérapeutique.**



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

CETTE DOULEUR  
N'EST PAS DUE À  
L'ENDOMÉTRIOSE

# CETTE DOULEUR, JE L'AI CHOISIE

RYEQO® EST LE 1<sup>ER</sup> ANTAGONISTE ORAL DE LA  
GNRH AVEC UNE THÉRAPIE DE SUBSTITUTION  
POUR LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE  
L'ENDOMÉTRIOSE EN EUROPE<sup>1</sup>.

La douleur associée à l'endométriose peut être dévastatrice<sup>2,3</sup>. Avec Ryeqo®, vous pouvez aider vos patientes à prendre le contrôle sur les symptômes dus à leur endométriose<sup>4,5</sup> et à retrouver la sensation d'une "bonne" douleur - comme celle conséquente à une séance d'entraînement. Ryeqo® offre un soulagement significatif et durable de la douleur et est bien toléré avec un profil de sécurité favorable<sup>4,5</sup>. Ryeqo® préserve la densité minérale osseuse - grâce à un simple comprimé oral à prendre une fois par jour<sup>1,4,5</sup>.



Ryeqo®

rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. **Excipient à effet notoire** : Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Ryeqo est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer : dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ; dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Ryeqo doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose. **Posologie** : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **Perte de DMO et ostéoporose** : Un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 an de traitement. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser un examen DXA avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. **Instauration du traitement** : Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Lors de l'instauration du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les symptômes des fibromes utérins et ceux de l'endométriose régressent lorsque la ménopause débute. **Propriétés contraceptives de Ryeqo** : Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'instauration du traitement, car l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début de Ryeqo. Après au moins un mois d'utilisation de Ryeqo, Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, avant d'arrêter le traitement, il convient de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement. **Oubli de comprimés** : En cas d'oubli d'un comprimé, le comprimé oublié doit être pris dès que possible et le traitement poursuivi le jour suivant en prenant un comprimé à l'heure habituelle. En cas d'oubli d'au moins deux comprimés pendant des jours consécutifs, la protection contraceptive peut être réduite. Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les sujets âgés dans ces indications. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique. **Population pédiatrique** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement des symptômes des fibromes utérins. La sécurité et l'efficacité de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement de l'endométriose n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa]), y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormonodépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques** : Fréquent : Irritabilité. Diminution de la libido (inclut une diminution de la libido, une perte de libido et un trouble de la libido). **Affections du système nerveux** : Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections vasculaires** : Très fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Nausées. Peu fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Alopecie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angioedème. Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : Arthralgie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : [www.quichet.lu/pharmacovigilance](http://www.quichet.lu/pharmacovigilance). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2023.

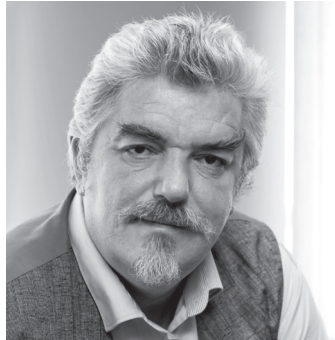
GnRH: hormone de libération des gonadotrophines 1. Ryeqo® SmPC, dernière version approuvée 2. Gater A et al. J Patient Rep Outcomes. 2020 Feb 18;4(1):13  
3. Becker K et al. Sci Rep. 2021 Oct 14;11(1):20404 4. Giudice LC et al. Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279 5. Becker CM et al. Hum Reprod. 2024 Jan 18;dead263  
KEDP/DAF/DAZ/LUX, date de création 02/2024.



GEDÉON RICHTER

Health is our mission

# Edito



## Grâce et dynamisme

Tels sont les deux mots qui caractérisent ce mois d'avril pour nos équipes, entre nouvelles personnes, entretiens de qualité, rencontres avec nos lecteurs, nouveaux projets et surtout votre accueil enthousiaste. Et nous entendons qu'il en va de même pour l'ensemble du corps médical, comme si l'année 2024 confirmait une nouvelle impulsion.

Ainsi, l'approche préventive a clairement repris un cours normal.

Les dernières semaines ont été marquées par le «Mars bleu», dédié à la prévention et au dépistage du cancer **colorectal**, qui reste la deuxième cause de décès par cancer. Depuis trois ans, le programme de dépistage organisé du cancer colorectal (PDOCCR), géré par le Centre de coordination des programmes de dépistage des cancers de la Direction de la santé, a ainsi invité quelque 200.000 patients, avec un taux de participation en constante augmentation depuis le lancement du programme.



**Letz be healthy à disposition de vos patients, dans votre salle d'attente?**

Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?  
Un service offert gratuitement au corps médical, sur simple mail à: [info@connexims.lu](mailto:info@connexims.lu)



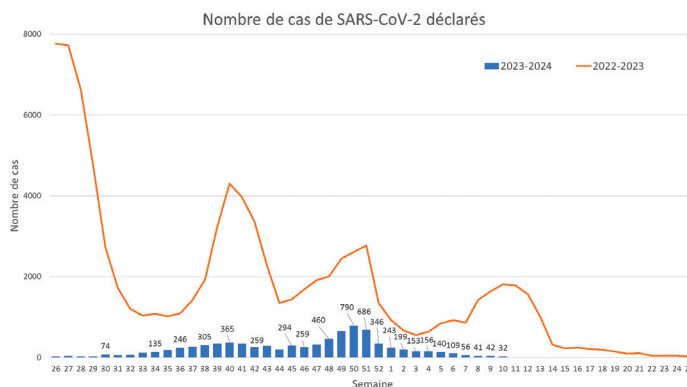
# Edito

→ Une des raisons à cette normalisation tient au fait que depuis deux hivers, chaque «saison» qui passe nous éloigne des *anni horribiles* que furent les années 2020 et 2021, et l'évolution du nombre de cas de SARS-CoV-2 déclarés en est la confirmation.

Une autre initiative en cours à saluer, lancée par la Direction de la santé à l'occasion de la Journée internationale de sensibilisation au **HPV**, est l'enquête nationale pour évaluer la

couverture vaccinale contre le papillomavirus chez les jeunes âgés de 9 à 20 ans. Depuis le 4 mars, tous les parents d'enfants âgés de 9 à 17 ans et tous les jeunes âgés de 18 à 20 ans ont reçu une lettre les invitant à participer à l'enquête ouverte jusqu'au 30 avril 2024.

Cette enquête menée par le Service épidémiologie et statistique de la Direction de la santé est une initiative qui aidera aussi à comprendre les comportements à l'égard de la vaccination pour améliorer la couverture vaccinale contre le papillomavirus au Luxembourg.



## DYNAMISEZ VOTRE SALLE D'ATTENTE AVEC WASABEE

Wasabee est un projet pilote luxembourgeois d'information vers les patients s'appuyant sur des écrans dynamiques et interactifs. Destinée aux salles d'attente des professionnels de la santé, la solution est réalisée en synergie avec *Semper Luxembourg* et *Letz be healthy*, ainsi que plusieurs partenaires, dans le respect le plus strict de la réglementation. Les contenus sont choisis pour leur éthique et pertinence. Et élaborés avec vous.

**Engagement éthique:** Conformément aux principes déontologiques, Wasabee exclut toute publicité relative aux médicaments et compléments alimentaires. La priorité est d'assurer une information de qualité, pertinente et responsable.

**Wasabee**  
Health Solution

Manuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens  
**Semper**  
LUXEMBOURG

Letz be healthy

MADE IN LUXEMBOURG

C'est dans ce climat porteur que la Fondation Cancer annonce la nomination de sa nouvelle directrice, Margot Heirendt, qui succède à Lucienne Thommes à partir du 2 avril.

Margot Heirendt est titulaire d'un Master im *Management und Coaching im Sozialwesen* de l'Université du Luxembourg, ainsi que d'une Licence en Communication Appliquée de l'IHECS Bruxelles.

Nous lui souhaitons un plein succès.

Au sein du monde médical luxembourgeois, ne négligeons pas l'impulsion qu'apportera Martine Deprez, à travers son tour des acteurs de la santé. Dans cette édition de *Semper Luxembourg*, nous sommes heureux de partager avec vous notre riche entretien avec la nouvelle ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale. Lui accorderez-vous également votre confiance, au-delà des traditionnels 100 jours de grâce?



En parlant de confiance, nous ne pouvons passer sous silence l'accueil positif que vous - lecteurs fidèles de *Semper Luxembourg* - réservez à **Wasabee**, service d'écrans dynamiques pour salles d'attente. Nous remercions vivement les confrères et consœurs qui ont déjà adopté ce service novateur, réalisé en synergie avec *Semper Luxembourg*.

Après quinze années de présence au Luxembourg, votre engagement est notre plus belle récompense.

Dr Eric Mertens

### Projet pilote: installation offerte

Pour célébrer ce lancement, *Semper Luxembourg* et *Letz be healthy* s'unissent pour vous offrir l'**installation gratuite** de l'écran Wasabee dans votre salle d'attente. Une opportunité inédite pour être parmi les cabinets pionniers, bénéficiant d'un cadeau d'une valeur de **2.500€**.

**Êtes-vous prêt à réinventer l'expérience d'attente dans votre cabinet?** Nous vous invitons à nous contacter dès aujourd'hui pour explorer ensemble cette opportunité.

**Bon à savoir:** Vous pourriez aussi être éligible à une offre intégralement prise en charge par nos soins, abonnement inclus.



[dsb.lu/wasabee](https://dsb.lu/wasabee)

**DÉLIMITATION DU MÉDICAMENT:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (IgG1) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques. Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique:** Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué. **Posologie:** Psoriasis en plaques: La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Rhumatisme psoriasique:** La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon la avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. **Populations particulières:** Personnes âgées (> 65 ans): Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir résumé des caractéristiques du produit. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites ou la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de solution conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir résumé des caractéristiques du produit. **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple tuberculose active). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires chez environ 14 % des patients dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100), rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000), très rare (< 1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). **Tableau 1: Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes; Fréquence; Effets indésirables; Infections et infestations: Très fréquent: Infections des voies respiratoires. Peu fréquent: Infections à Herpes simplex. Dermatophytoses. Gastro-entérite. Affections du système immunitaire: Peu fréquent: Hypersensibilité. Anaphylaxie. Affections du système nerveux: Fréquent: Céphalée. Affections gastro-intestinales: Fréquent: Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Urticaire. Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Réactions au site d'injection. **Investigations: Fréquent:** Transaminases augmentées. Peu fréquent: Neutrophiles diminués. **Description de certains effets indésirables: Transaminases augmentées:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzymes hépatiques augmentées, transamina sue augmentées, test hépatique anormal, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par guselkumab (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines que dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines (tableau 2). Une fréquence similaire a été observée toutes que soit la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III de 2 ans sur le rhumatisme psoriasique. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique. A: Jusqu'à la semaine 24; A1: Placebo N: 370; A2: guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N: 373; A3: guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N: 371; B: Jusqu'à 1 an; B1: guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N: 373; B2: guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N: 371. ALAT: > 1 à ≤ 3 x LSN A1: 30,0%; A2: 28,2%; A3: 35,0%; B1: 33,5%; B2: 41,2%; > 3 à ≤ 5 x LSN A1: 1,4%; A2: 1,1%; A3: 2,7%; B1: 1,6%; B2: 4,6%; > 5 x LSN A1: 0,8%; A2: 0,8%; A3: 1,1%; B1: 1,1%; B2: 1,1%. ASAT: > 1 à ≤ 3 x LSN A1: 20,0%; A2: 18,8%; A3: 21,6%; B1: 22,8%; B2: 27,8%; > 3 à ≤ 5 x LSN A1: 0,5%; A2: 1,6%; A3: 1,6%; B1: 2,9%; B2: 3,8%; > 5 x LSN A1: 1,1%; A2: 0,5%; A3: 1,6%; B1: 0,5%; B2: 1,6%. \* période contrôlée versus placebo. B les patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par guselkumab ne sont pas pris en****

compte. \* nombre de patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période. Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines. Sur une période de 6 à 9 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminases étaient ≤ 3 x LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (0,9 % que dans le groupe placebo (0 %)). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par guselkumab. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. Gastro-entérite: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (1,1 % que dans le groupe placebo (0,7 %)). Jusqu'à la semaine 264, 5,8 % de tous les patients traités par guselkumab ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab jusqu'à la semaine 264. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le psoriasis étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Réactions au site d'injection: Lors de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de guselkumab ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab. Lors de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type réaction au site d'injection ont été rapportés à des réactions au site d'injection ou ont été plus élevés dans les groupes guselkumab que dans le groupe placebo; 5 patients (1,3 % dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 % dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 % dans le groupe placebo). Un patient a arrêté le guselkumab en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Immunogénicité: L'immunogénicité du guselkumab a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biométrique. D'après les analyses des études de phase II et de Phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentait des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans les analyses postérieures de Phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % (n = 145) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps neutralisants, soit 0,7 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: [www.notifiernefiteindesirable.be](http://www.notifiernefiteindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be); Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Braibus, Rue du Morvan, 54 511 VANDELVRE LES NANCY CEDEX, tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: [crp@chru-nancy.fr](mailto:crp@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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Link pour le formulaire: <https://quichet.public.lu/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/11/17/1234/001 1 seringue préremplie EU/11/17/1234/002 1 stylo prérempli. EU/11/17/1234/003 2 stylos préremplis. EU/11/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 15/07/2022. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

**Tremfya® (guselkumab)**

**Start Strong Go Long**

**Remboursé pour le psoriasis et le rhumatisme psoriasique**

Tremfya	BE			LUX
	PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 1 987,83	€ 12,10	€ 8,00	€ 1 931,57
100 mg – 1 stylo prérempli				



**Peau sans plaques**

Plus de la moitié des patients n'ont plus aucune plaque cutanée à 5 ans<sup>1</sup>



**Effet sur les symptômes articulaires**

Soulagement persistant des symptômes articulaires pendant 2 ans de traitement pour le rhumatisme psoriasique<sup>2</sup>



**Tolérance prouvée**

Près de 8 patients atteints de psoriasis sur 10 qui commencent un traitement par Tremfya suivent toujours le même traitement après 5 ans<sup>2</sup>

Tremfya® (guselkumab) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique<sup>1</sup>.

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) ou qui ne tolèrent pas ce traitement<sup>1</sup>.

- Reich K, et al. Br J Dermatol. 2021 Dec; 185(6): 1146-1159
- McInnes IB et al. Arthritis & Rheumatology 2022
- RCP de Tremfya de 2022

Cette édition contient des informations abrégées sur le produit.

**Tremfya One-Press Pen**

Tremfya est le premier et le seul inhibiteur de l'IL-23 à être administré manuellement par le biais d'un stylo injecteur, permettant aux patients de contrôler eux-mêmes la vitesse d'administration.



maines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentait des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,7 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: [www.notifiernefiteindesirable.be](http://www.notifiernefiteindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be); Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Braibus, Rue du Morvan, 54 511 VANDELVRE LES NANCY CEDEX, tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: [crp@chru-nancy.fr](mailto:crp@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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Link pour le formulaire: <https://quichet.public.lu/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/11/17/1234/001 1 seringue préremplie EU/11/17/1234/002 1 stylo prérempli. EU/11/17/1234/003 2 stylos préremplis. EU/11/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 15/07/2022. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Téléphone : 0800 93 377 (BE) – 800 29 504 (LUX) • E-mail: [janssen@jabc.be](mailto:janssen@jabc.be) • Internet: [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)



# Sommaire



10

## ENTRETIENS

- Martine Deprez:** «Engagés, motivés, créatifs et toujours à l'écoute»
- L'Arlésienne de la formation continue
  - Si vous aviez une baguette magique et pouviez exaucer trois vœux?
  - Les questions qui fâchent... ou pas?



16

## PERSPECTIVE

- Pr Catherine Reenaers**  
Crohn et rectocolite: quels seront les traitements de demain?



20

## CAS CLINIQUE

Une infection urinaire particulière



29

## PROFESSION

- Besoins médicaux non satisfaits: passer du subjectif à l'impératif
- **Maria Fernanda Prado (Johnson & Johnson)**  
Innovations des biolabs: répondre aux espoirs des patients



34

## CONGRESS

- Cancers urothéliaux: la lumière au bout du tunnel
- Carcinomes urothéliaux à haut risque/métastatiques
  - Cancers du rein
  - Cancer de la prostate métastatique
  - Cancer de la prostate hormonorésistant



42

## RECHERCHE

R-MMS: un essai clinique international et multisite sur la surveillance à distance et la neuroréhabilitation de la sclérose en plaques

44

## DIGITALISATION

46

## ÉVASION

48

## SORTIES

50

## AGENDA

52

## CARTOON

# Martine Deprez:

## «Engagés, motivés, créatifs et toujours à l'écoute»

Telle est la perception qu'a Martine Deprez des acteurs de la santé au Luxembourg. Une belle entrée en matière pour une ministre de la Santé et de la Sécurité sociale qui devrait faire avancer quelques dossiers majeurs pendant son mandat.

Au moment où nous rencontrons Martine Deprez, elle clôturait une multitude d'entrevues sur le système de pensions et les problématiques de sécurité sociale, et elle entamait le tour des acteurs de la santé, avec au programme la FHL, les hôpitaux et les organisations représentatives des professions de santé. Nous y reviendrons donc certainement dans un prochain numéro, car pour l'heure, ses priorités sont bien sûr de prendre le pouls de chaque interlocuteur...

**M. Deprez:** *Entendre les attentes de chacun, comprendre les problèmes et discerner les priorités justifiant une attention rapide... Quelques points qui me tiennent à cœur: le volet prévention, la promotion de la santé, mais aussi la promotion des professions de la santé. Il s'agit d'un aspect important. Les premières vidéos ont été mises en ligne dès juillet 2023, et nous espérons avoir bouclé toutes les vidéos d'ici la fin de l'année.*

Mais si Martine Deprez a seulement entamé son premier tour des acteurs de la santé au Luxembourg, cela ne l'empêche pas d'avoir déjà sa perception personnelle des médecins, pharmaciens et autres professionnels avec qui elle devra composer, pour le meilleur (espérons) et pour le pire: «Engagés, motivés, créateurs - et créatifs - et toujours à l'écoute.» On sent une réelle appréciation positive de la part de Martine Deprez, s'appuyant évidemment sur son expérience personnelle en tant que patiente.

### Digitalisation: marche avant toute

C'est un préambule à l'organisation de la santé dans ses aspects les plus divers, et nous y reviendrons dans un prochain numéro à travers notre toute prochaine table ronde autour du dossier pharmaceutique.

**M. Deprez:** *Il reste énormément de travail à accomplir. L'agence eSanté est le facilitateur par excellence pour mettre en place une réelle interopérabilité d'un système de santé digitalisé. La mission est de faire le pont avec tous les acteurs pour avancer dans le chantier de la digitalisation dès cette année 2024, tant du côté des hôpitaux que du côté des prestataires. La CNS a un rôle important pour le versant dématérialisation des documents, ordonnances et autres.*

### De la «medical school» au master en médecine

Une «medical school» ou une faculté de médecine sans cycle complet de master en médecine est difficilement imaginable. Et inversement, des services hospitaliers universitaires sont indéniablement des atouts pour attirer et conserver les meilleurs praticiens au Grand-Duché de Luxembourg.

**M. Deprez:** *Nous avons abordé cette question dans le cadre de l'accord de coalition. Nous voulons nous pencher sur le bachelor, évaluer ce qui fonctionne bien et ce qui pourrait encore être amélioré. Mais il est certain que pour promouvoir les spécialisations au Luxembourg, il faudrait combler le chaînon manquant. Le tout en abordant de manière coordonnée les deux autres dossiers majeurs que sont la mise en place de quatre bachelors en filière de soins infirmiers et la consolida-*

La mission est de faire le pont avec tous les acteurs pour avancer dans le chantier de la digitalisation dès cette année 2024.



tion du bachelor en médecine. Il est clair que dans cette approche globale, le master en médecine est une pièce maîtresse, manquante à l'heure actuelle.

Quant à la notion de services hospitaliers universitaires, la ministre souhaite intégrer toutes les ressources: *Puisque nous avons des centres de compétences très différents selon les différents hôpitaux, l'approche la plus cohérente est de se calquer sur les meilleures spécialisa-*

*tions de chaque centre hospitalier. Faire d'un seul centre hospitalier l'hôpital universitaire serait du gâchis.*

Le «retour» d'un ministère conjoint dédié à la santé et à la sécurité sociale est un défi, avec deux fois plus de responsabilités et deux fois plus de dossiers à gérer pour la ministre en charge, mais c'est aussi la possibilité d'avoir aux commandes une ministre deux fois mieux entourée.

Nous nous sommes avancés à penser, et espérer que cette position permettra peut-être de résoudre plus aisément certaines difficultés liées à la dichotomie entre deux ministères séparés.

La problématique déjà traitée dans *Semper Luxembourg* que constituent les délais de remboursement des nouveaux médicaments enregistrés, en particulier dans des domaines tels que l'oncologie, paraissait pour beaucoup largement en relation avec ce partage de responsabilités - ou ce renvoi de balle - entre les deux ministères.

**M. Deprez:** *C'était clairement un point auquel j'ai depuis longtemps été sensibilisée, car j'ai connu dans mes fonctions antérieures cette dichotomie. Car si, sous l'angle de la Sécurité sociale, on a affaire à un «assuré», le versant «patient» de cette personne est intimement lié. Et si, au sein de la CNS, on veut maintenir cet «assuré» en bonne santé, nous avons besoin d'un système de santé pour le prendre en charge comme «patient». C'est pourquoi je ne voyais pas la raison d'être de cette séparation des deux ministères. Leur réunion était donc une condition sine qua non de ma mission. ■*

Une crainte des médecins luxembourgeois est de voir s'émousser l'accès aux médicaments innovants, et d'être pénalisés par la taille du pays. Que faire donc pour promouvoir la recherche au Luxembourg, non seulement dans le domaine de l'innovation pharmaceutique, mais aussi dans les Medtechs, dont le marché représente quelque 150 milliards d'euros en Europe ?

Il est bon de savoir que la ministre de la Santé et de la Sécurité sociale a ces questions à son agenda pour les prochaines semaines. Affaire à suivre.



## L'Arlésienne de la formation continue

Le Luxembourg est l'un des rares pays où la formation continue et la mise à jour des connaissances repose sur la bonne volonté et la confiance: des professionnels, du tiers rembourseur qu'est la CNS, et *in fine* des patients. Et ce sans véritable suivi, contrairement à ce qui se passe dans les pays voisins.

Loin de nous l'idée de penser que les solutions appliquées par nos voisins sont parfaites, mais le corps médical lui-même, en son sein, déplore régulièrement le peu d'intérêt manifesté par certains confrères. Et ce depuis long-

temps puisque nous nous souvenons avoir abordé le sujet avec Mars Di Bartolomeo dès... 2009<sup>1</sup>. Ce qui amuse beaucoup Martine Deprez.

Et d'appeler régulièrement à ce que l'obligation déontologique de tenue

à jour des connaissances soit assortie d'une forme de contrôle. Mais mieux qu'un contrôle, une documentation de la formation continue serait une approche constructive.

Et c'est la direction que préconise Martine Deprez: *Nous sommes en réflexion avec le Collège Médical, le Conseil Supérieur des Professions de Santé et le Collège Vétérinaire, notamment pour mettre en place un suivi de la formation continue, avec des incitants pour développer la formation continue. Ceci implique aussi d'ajuster les textes réglementaires,*

## Si vous aviez une baguette magique et pouviez **exaucer trois vœux?**

Martine Deprez savait que nous allions lui poser cette question. Mais «Trois, cela ne suffit pas!», confesse dans un éclat de rire la Ministre de la Santé, qui accepte toutefois de se prêter au jeu.

*Durant les dernières semaines, je me suis penchée sur l'encadrement des **enfants** et l'audit de la **médecine scolaire**. Quand j'entends mon collègue ministre des Sports déplore le manque de sport à l'école, je me suis posé le défi de mettre en place un véritable système de santé scolaire. À savoir ne pas seulement*

*se limiter tous les deux ans à vérifier le poids, la taille et l'urine des enfants, mais détecter les enfants qui auraient besoin de plus d'attention.*

*Qu'il s'agisse du versant émotionnel, de l'activité physique ou d'une prévention nutritionnelle. En d'autres termes: pro-*



*mouvoir au mieux la santé de ces enfants.*

*Le deuxième tourne autour du **régime de pension...** qui l'eût cru? dans une*

car, à l'heure actuelle, nos textes prévoient une obligation de formation continue, mais sans possibilité de documenter cette formation continue. Le registre des professionnels existe... pourquoi dès lors ne pas y documenter les formations suivies?

Qui devrait payer? Il existe différents modèles. En France, les salariés peuvent théoriquement prendre du temps de formation sur leurs heures de travail. Dans d'autres modèles, la formation est rémunérée par les autorités, ou financée par ces dernières.

Et enfin, il existe des modèles mixtes de financement: par les médecins, par des institutions ou associations professionnelles et par des financements privés.

Sur ce plan, Martine Deprez n'a pas d'a priori: *D'autres professions libérales ont des obligations de formation continue, comme les architectes et ingénieurs, les avocats, notamment. Et ce ne sont pas des professions financées par le public. Il nous faut donc rester à l'écoute du secteur et examiner ensemble ce qui est faisable.* ■

1. «Nous partons d'un postulat reposant sur la confiance: à savoir le fait que le monde médical organise et structure la formation continue. Nous avons à ce jour d'excellentes expériences, mais nous ne voulons pas laisser cela au hasard. (...) Notre but est que tous les praticiens suivent une formation continue, et ce de façon volontaire ou non. Et pour y arriver, toutes les options sont encore ouvertes: les incitants positifs, bien sûr, mais aussi le principe d'une autorisation d'exercer limitée dans le temps.» (Mars Di Bartolomeo, *Semper Luxembourg* - octobre 2009)

optique de durabilité et de réflexion sociétale. Dans un environnement serein, je souhaite que les personnes âgées, qui ont construit la société telle qu'elle est, qui ont mérité leur accès à ce qu'on appelle le «3<sup>e</sup> âge», puissent vivre ce moment avec sérénité. Sans se demander si elles auront les moyens de s'offrir une maison de retraite le moment venu, en étant assurées d'avoir accès aux soins dont elles auront besoin. Ceci doit être discuté avec l'ensemble de la société.

Enfin, pour réaliser ces vœux, nous avons besoin de susciter la vocation de jeunes souhaitant s'engager dans les **professions de santé**. Ce qui nous ramène au début de notre entretien... ■



## Bio express

Martine Deprez est née le 26 avril 1969 à Wiltz. Nous lui souhaitons donc un excellent anniversaire en ce mois d'avril.

Après ses études secondaires terminées en 1988, Martine Deprez poursuit ses études supérieures aux Cours universitaires du Luxembourg pour ensuite passer à l'Université de Liège, où elle aurait donc pu croiser l'auteur de cet article, et où elle obtient, en 1992, le grade de licence en Sciences Mathématiques. Ce qui ne peut qu'attirer la sympathie d'un ancien des Olympiades Mathématiques belgo-luxembourgeoises.

Martine Deprez a trois enfants. Après s'être occupée de ses trois enfants, la future ministre a choisi de reprendre sa carrière professionnelle.

### Autres fonctions politiques

Membre du CSV depuis 1986, Martine Deprez a occupé un certain nombre de fonctions, dont celle de secrétaire générale adjointe et de membre du comité national. En 2012, elle est nommée conseillère d'État, fonction qu'elle a dû quitter pour incompatibilité au moment de sa nomination au gouvernement.

### Activités professionnelles

En 1992, Martine Deprez rejoint l'Inspection générale de la Sécurité sociale où elle prend en charge les dossiers relatifs à l'assurance pension, aux allocations familiales, aux assurances accidents et aux pensions complémentaires. Après son 3<sup>e</sup> congé de maternité, elle passe avec succès le stage pour accéder à la profession d'enseignant post-primaire et est nommée professeur de sciences, spécialisée en mathématiques en 2004. Elle enseigne alors au Lycée Aline Mayrisch jusqu'en 2011 ainsi qu'au Lycée Hubert Clément de 2011 jusqu'au 16 novembre 2023. En parallèle, elle occupe le poste de conseillère d'État où elle est principalement en charge des projets de loi et des règlements grand-ducaux en matière de Santé et de Sécurité Sociale.

### Intérêt pour la santé

Martine Deprez n'est pas née dans une famille de médecins. Est-ce un tort? Que nenni!

Dixit: *Ma mère s'est toujours intéressée aux questions de santé, au maintien de la bonne santé. Dès l'enfance, j'ai été sensible à cet intérêt et à ce message. Tant pendant mon adolescence, où je veillais à bouger suffisamment, à manger sainement, mais plus encore après la naissance de mes enfants, où les volets de prévention sont restés une priorité dans la vie de tous les jours.*

# Les questions qui fâchent... ou pas?

«Quelles sont les pistes pour rendre plus attractives les spécialités en cruelle carence, comme la pédiatrie... ou, en d'autres termes, quelles sont les pistes pour réduire les écarts de rémunération entre spécialités?», nous demande un confrère d'une spécialité dite intellectuelle, par opposition aux spécialités riches en actes techniques et souvent supposées financièrement plus attractives.

**M. Deprez:** Réduire le nombre d'actes techniques, mais pas uniquement. Trop de patients se tournent d'emblée vers les spécialistes plutôt que de profiter des soins primaires.

Pour y remédier, il s'agit d'augmenter le nombre de généralistes, et leur permettre de bien encadrer les patients. Ce qui signifie pouvoir y consacrer du temps. Le facteur temps doit rentrer dans la grille de nomenclature. Il faut aussi permettre au rôle de « dispatcher » de s'exercer.

On a introduit le médecin référent, mais, dans les faits, ce dernier se heurte à des contraintes administratives et à des difficultés de partage des dossiers.

Chaque généraliste devrait être le médecin référent du patient qui le consulte et aborder la personne dans sa globalité.

Quand j'entends cela, ma conclusion est que chaque généraliste devrait être le médecin référent du patient qui le consulte et aborder la personne dans sa globalité. L'accord de coalition le prévoit d'ailleurs, et place la médecine préventive au même niveau que la médecine curative, en reconnaissant le rôle central du généraliste.

**Une source d'économies importantes serait d'éviter le shopping médical et les examens répétés, parfois délétères pour les patients. Et ici aussi, cela passe par la digitalisation, qui permettrait de mieux accéder à l'historique du patient.**

**M. Deprez:** La CNS dispose déjà d'outils de contrôles pour repérer les excès les plus manifestes. Mais en effet, ceci serait encore facilité par la digitalisation. Et même si la toute grande majorité des praticiens n'abusent pas du système de santé, on réussira à terme à détecter ceux qui profitent du système.

**Sous votre législature, le Luxembourg réussira-t-il à relever ce défi, pourtant à sa portée grâce à sa taille et sa structure: faire du pays un véritable laboratoire d'un système unique, capable de maîtriser toutes les données santé à l'échelle d'un pays?**

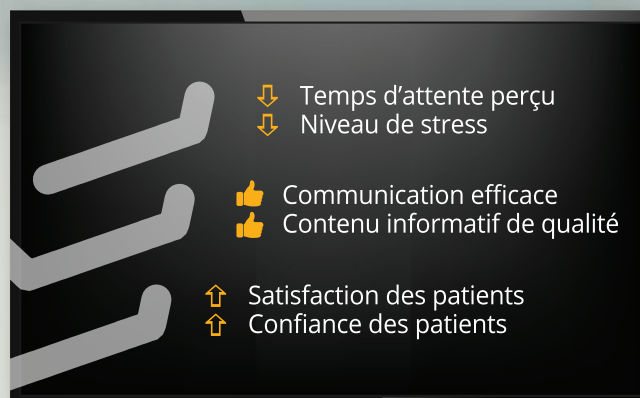
**M. Deprez:** C'est déjà en train de se faire. L'IGSS a construit un data war-



ehouse où toutes ces données sont intégrées. Ce sont ces données qui sont analysées notamment par l'Observatoire de la Santé. Le rapport sur l'enfance a par exemple été élaboré sur cette base.

Le deuxième rapport - qui concernera les professionnels de la santé - puisera également dans ce data warehouse, dont nous découvrons réellement toutes les potentialités, avec évidemment toutes les garanties de pseudonymisation et d'anonymisation, afin que leur utilisation secondaire ne puisse en rien nuire à la sécurité des données.

Voici des avancées qui ne peuvent que nous réjouir, nous qui l'écrivons depuis près de quinze ans, d'édito en édito... ■



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

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





European  
Crohn's and Colitis  
Organisation

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES  
19TH CONGRESS OF ECCO, FEBRUARY 21-24,  
2024, STOCKHOLM, SWEDEN

# Une éclosion printanière de nouvelles molécules

## Quels seront les traitements de demain?

C'est la question que doivent se poser les 7.000 spécialistes qui avaient fait le déplacement à Stockholm pour cette 19<sup>e</sup> édition du congrès de la European Crohn's and Colitis Organisation. Le moins que l'on puisse dire est que, dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la recherche pharmacologique avance tambour battant avec aujourd'hui 6 options thérapeutiques. Cela fait dire à beaucoup qu'entre les anti-IL23, les inhibiteurs de JAK, l'ustékinumab, le védolizumab, les anti-TNF et les récents modulateurs de la SPI, il faudra apprendre à louvoyer faute de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité. Quels seront les traitements de demain? Pour le savoir, nous avons posé la question au Pr Catherine Reenaers, professeur de gastro-entérologie et chef de clinique (CHU de Liège).



**À 6 mois, un tiers des patients présentent une amélioration endoscopique et une rémission clinique sans corticoïdes.**

L'incidence de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite hémorragique (RCH) est en augmentation dans les pays industrialisés suscitant une recherche tous azimuts sur la pathophysiologie des deux maladies.

En parallèle, l'objectif du traitement est passé du contrôle ou de l'arrêt des symptômes à une cicatrisation des lé-

sions associée à une amélioration ou une normalisation de la qualité de vie du patient. Un objectif rendu possible par l'arrivée des anti-TNF dans les années 2000 suivis de près par l'ustékinumab (anti-IL12/23), les anti-IL23, le védolizumab (anti-intégrine  $\alpha4\beta7$ ), les inhibiteurs de JAK pour ne citer que ceux disponibles sur le marché. Que retenir de ce congrès?



## Les anti-IL23 et l'étude SEQUENCE

Pour le Pr Reenaers, «je retiendrais l'étude<sup>1</sup> VIVID 1 qui compare un anti-IL23p19, le mirikizumab, à un placebo chez des patients avec une MC en poussée modérée à sévère, fort de son AMM dans le traitement de la RCH. Les taux de réponse clinique sont de 38% vs 9% sous placebo à la semaine 12. Ce qui est inattendu avec cette molécule, c'est une efficacité à 1 an identique chez des patients naïfs de biothérapies et ceux exposés, alors que la réponse est souvent moins bonne chez des patients bio-exposés. Dans la foulée, le mirikizumab est comparé à l'ustékinumab avec un critère de non-infériorité rencontré pour la rémission clinique à 1 an. Ce qui nous laisse un peu sur notre faim parce qu'on aurait voulu une étude de supériorité».

### Que peut-on dire des résultats endoscopiques de l'étude SEQUENCE<sup>2</sup> qui était très attendue?

«Elle compare le risankizumab (anti-IL23) à l'ustékinumab (anti-IL12/IL23) chez des patients avec une MC modérée à sévère exposés à au moins un anti-TNF. Le taux de rémissions endoscopiques est quasi doublé sous risankizumab à la semaine 48 (31,8% vs 16,2%,  $p < 0,0001$ ) de même que le taux de cicatrises muqueuses (30,2% vs 12,1%,  $p < 0,0001$ ). C'est clairement une étude

qui peut changer la pratique quotidienne. La question sera de savoir comment l'utiliser, en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne éventuellement dans les formes modérées. Cette molécule n'est pas encore validée dans la RCH, mais les premiers résultats sont prometteurs».

### Colites aiguës graves: 2 études intéressantes

La colite aiguë grave (CAG) est une complication classique des MICI et la première cause de colectomie chez les patients avec une RCH. La corticothérapie est le traitement médical de première intention, mais elle est inefficace chez un patient sur trois. Quelle est l'alternative?

Pour le Pr Reenaers, «un élément de réponse à la question vient de l'étude TRIUMPH<sup>3</sup> qui évalue un anti-JAK, le tofacitinib, chez des patients avec une CAG réfractaire aux corticoïdes IV dont un tiers des patients avaient été exposés aux anti-TNF. À J7, 58,3% des patients sous tofacitinib ont une réponse clinique. À 6 mois, un tiers des patients présentent une amélioration endoscopique et une rémission clinique sans corticoïdes. Le point intéressant est la rapidité d'action du tofacitinib avec une réponse clinique en 2,4 jours et une baisse significative de la CRP dès le 1<sup>er</sup> jour. Il reste des questions ouvertes quant aux doses, au groupe comparateur et à la tolérance, mais c'est une option à étudier».

L'autre étude est ACTIVE<sup>4</sup> qui s'est intéressée cette fois aux CAG corticosensibles avec des patients au pronostic réservé, avec l'idée qu'on peut trouver une alternative de manière à se passer en tout ou en partie des corticoïdes et de leur toxicité.

«De fait, ACTIVE a comparé l'azathioprine (AZA) seule vs une association AZA + infliximab (IFX) avec pour objectif de réduire les corticoïdes sur 6 à 8 semaines sous AZA ou les arrêter rapidement sous AZA/IFX. À 1 an, les résultats sont clairement en faveur de l'association avec 53,3% de patients (HR = 3,85,  $p = 0,03$ ) qui n'ont pas de rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 52 vs 81,5% sous AZA seul. Globalement la tolérance est bonne. Ce qui montre que dans ces CAG, il faut être proactif même si les patients sont corticosensibles».

### Données chirurgicales: anastomose Kono-S ou latéro-latérale?

La réponse à cette question était très attendue, car l'anastomose Kono-S réalisée lors des résections iléo-cæcales dans la MC avait été décrite comme pouvant réduire les récidives endoscopiques postopératoires.

Pour le Pr Reenaers, «ces résultats inattendus ont fait réagir de nombreuses équipes qui ont voulu se faire leur propre

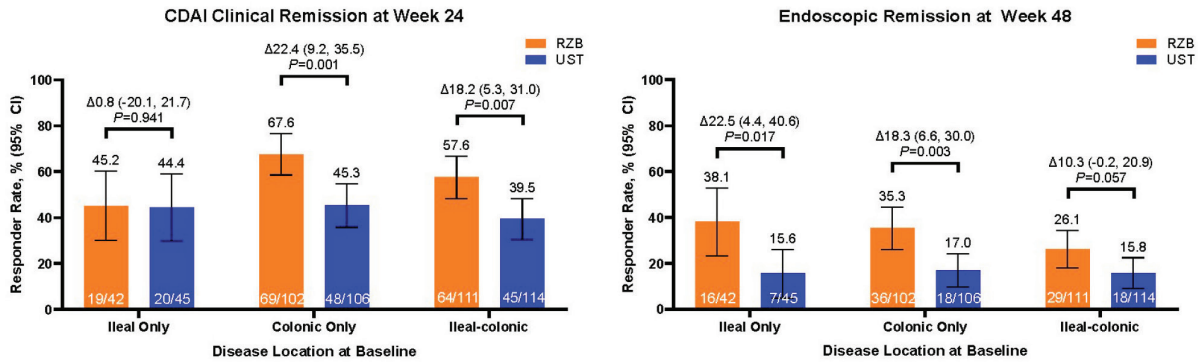
**RINVOQ<sup>®</sup>**  
upadacitinib

**Skyrizi<sup>®</sup>**  
(risankizumab)

abbvie

AbbVie sa/nv - BE-IMM-240003 (v1.0) - February 2024

**Figure. Clinical and Endoscopic Remission with Risankizumab vs Ustekinumab by Disease Location at Baseline**



CI, confidence interval; ns, not significant; RZB, risankizumab; UST, ustekinumab.

\*  $P \leq 0.05$ ; \*\*  $P \leq 0.01$ ; \*\*\*  $P \leq 0.001$

95% CIs for treatment difference were reported based on the normal approximation to binomial distribution. Nominal  $P$ -values for treatment comparison were calculated according to the Chi square test.

Clinical remission: Crohn's Disease Activity Index (CDAI) < 150.

Endoscopic remission: SES-CD  $\leq 4$  and at least a 2-point reduction versus baseline and no subscore greater than 1 in any individual variable, as scored by a central reviewer blinded to treatment allocation.

<https://doi.org/10.1093/ecco-jccl/jdad212.0058>

expérience. Cette étude randomisée<sup>5</sup> a inclus 288 patients répartis en 2 groupes selon l'intervention. La majorité avait des formes sténosantes ou fistulisantes. Le taux de récurrence endoscopique postopératoire définie selon le score de Rutgeerts modifié  $\geq 2$  à 3-6 mois (critère principal) était de 25,9% dans le groupe Kono-S vs 27,8% dans le groupe latéro-latéral, une différence non significative ( $p=0,88$ ).

Le taux de complications per et postopératoires n'était pas non plus significativement différent entre les groupes. Ces

résultats confirment une étude antérieure menée par le GETAID, ce qui devrait tempérer l'enthousiasme pour cet acte d'autant que le temps de réalisation est plus long et qu'il ne change rien au pronostic des malades».

### Cellules souches et fistules ano-périnéales dans la MC

Les fistules ano-périnéales sont une complication fréquente et majeure de la MC témoignant d'une plus grande sévérité de la maladie. À peine un tiers des patients répondent à un traitement médical, et les gestes d'obturation (lambeau d'avancement, mise en place d'un plug, ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux, etc.) proposés en complément donnent des taux de guérison insuffisants.

Dans ce contexte, des injections de cellules souches mésenchymateuses allogéniques (CSM) autour du trajet fistuleux pour réparer les tissus lésés, ont été évaluées dans l'étude ADMIRE I.

Pour le Pr Reenaers, «cette étude jetait les bases de l'utilisation des CSM. La chirurgie associée était un curetage de la fistule avec fermeture des orifices internes. Le critère de jugement principal combinait la rémission clinique (fer-

meture attestée par l'absence de douleur ou d'écoulements à la pression) et radiologique (absence d'abcès de plus de 20 mm). Les résultats à S24 et S52 étaient significativement en faveur des CSM».

Sur cette base a été conçue l'étude<sup>6</sup> ADMIRE II incluant plus de patients ( $n = 568$ ) pour consolider cette thérapie cellulaire.

«Malheureusement, les résultats ne confirment pas ceux de ADMIRE I. Les taux de rémission combinée à 24 semaines ne différaient pas entre les 2 groupes (48,8% vs 46,3% sous placebo). Le problème est le résultat spectaculaire et inattendu du groupe placebo. On peut se demander si ce n'est finalement pas juste le curetage et la fermeture de l'orifice interne qui sont efficaces ou si le critère de rémission n'est pas un peu léger. Quoi qu'il en soit, il faudra attendre des analyses complémentaires pour se faire une opinion».

### Références:

1. Jairath V, et al. ECCO 2024;#OP35
2. Peyrin-Biroulet L, et al. ECCO 2024;#DOP18
3. Narula N, et al. ECCO 2024;#DOP46
4. Amiot A, et al. ECCO 2024;#DOP65
5. Trencheva K, et al. ECCO 2024;#OP20
6. Zuzana S, et al. ECCO 2024;#OP18

On peut se demander si ce n'est finalement pas juste le curetage et la fermeture de l'orifice interne qui sont efficaces.



La promesse  
d'une belle  
journée!



**ozawade**<sup>®</sup> (Pitolisant)

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



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

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

<sup>1</sup> Resume des Caracteristiques Produit OZAWADE 09-2023

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

\* SDE = Somnolence diurne excessive

SAHOS = Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructive du Sommeil

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

## CAS CLINIQUE



# Une infection urinaire particulière

Une femme de 70 ans est adressée aux Urgences par son médecin traitant pour altération de l'état général: asthénie en majoration depuis une semaine, 2 chutes ces derniers jours et anorexie majeure associée à une polydipsie. Il n'y a pas de notion de fièvre, de douleur ou de plainte urinaire.

La patiente, qui ne travaille plus depuis l'âge de 40 ans pour une raison mal précisée, n'est pas suivie médicalement et a refusé à plusieurs reprises d'être prise en charge. Elle ne prend aucun traitement et les antécédents sont déclarés nuls.

À l'examen clinique, la température est à 36,3°C, le pouls régulier à 120 bpm, la saturation en O<sub>2</sub> de 95% à l'air et la PA de 13/5cmHg.

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



À l'**examen clinique**, la température est à 36,3 °C, le pouls régulier à 120 bpm, la saturation en O<sub>2</sub> de 95% à l'air et la PA de 13/5cmHg. La patiente est bradypsychique-bradykinétique. L'auscultation cardiopulmonaire est banale. L'examen abdominal ne révèle aucune douleur, les points costo-musculaires ne sont pas douloureux. Il n'y a pas d'œdème.

Durant le passage aux Urgences, la température s'élève à 38,5°C.

La **biologie** montre une hémoglobine subnormale, plaquettes dans les normes, 16.400 leucocytes, formule neutrophilique. La CRP est dosée à 481 mg/l. La coagulation est normale, le MDRD2 calculé à 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hyponatrémie à 126 mmol/l, glycémie à 525 mg/dl, et HbA1c à 11,3%. La préalbumine est indosable, l'albumine à 33,8 g/l, les protéines à 69 g/l. Augmentation peu significative des LDH, PAL, γ-GT et de la bilirubine directe. Les CPK sont basses.

Les **PCR COVID-19** et **grippe** sont négatives. Aux **réactions urinaires**:

pH 5.5, glucose +++, protéines ++, acétone ++, sang ++, leucocytes + et nitrites négatifs.

Au **sédiment**, 1.516 globules rouges et 660 leucocytes/mm<sup>3</sup>, bactéries ++ et cellules épithéliales +. La **culture** rentrera positive pour *E.Coli*. **Deux hémocultures** montreront le même germe.

Le **scanner thoraco-abdomino-pelvien** réalisé aux Urgences décrit un emphysème de la loge rénale gauche et de la région péritonéale s'étendant vers le haut dans la région péri- et oeso-gastrique, vers le bas le long de la gouttière pariéto-colique postérieure gauche et dans l'espace extrapéritonéal antérolatéral gauche. Emphysème de la paroi vésicale postérieure. Destruction totale de la structure du rein gauche.

La patiente est **prise en charge aux soins intensifs**, traitée par insuline au pousse-seringue et une antibiothérapie par ceftriaxone est débutée immédiatement. Les antibiogrammes confirmeront une bonne sensibilité.

La patiente est orientée le jour même vers le bloc opératoire. L'urologue contre-indique la néphrectomie vu le nombre d'organes impliqués et décide de réaliser un drainage.

La voie transcutanée sous contrôle échographique étant périlleuse vu l'importance des gaz au niveau du rein, l'abord se fait par cysto-urétéroscopie. Des bulles de gaz sont mises en évidence dans la sous-muqueuse de la vessie, essentiellement au niveau du trigone, n'empêchant cependant pas le bon accès des méats.

La pyélographie ne montre aucune dilatation. Cependant, vu l'insuffisance rénale et l'état général, la décision est prise d'assurer un système à basse pression bilatéralement par mise en place de sondes JJ.

La patiente, intubée, présente un choc septique avec la nécessité de recourir à un support inotrope par catécholamines.

Le suivi biologique montre une diminution de la CRP à 260 mg/l J1, 229 à J3 et 87 à J8.

Le séjour sera compliqué d'une pneumonie à MSSA et d'hyperglycémies difficiles à contrôler. L'évolution sera favorable avec extubation à J8. La patiente quitte les soins intensifs à J10.

Le scanner de contrôle (J11) retrouve la néphropathie aérique gauche associée à une nette réduction de l'air extrarénal et de la pneumatose de la paroi vésicale.

La pneumonie et l'état général évoluent aussi favorablement. ■

# Relaxine

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

**Endormissement**<sup>1,2,3</sup>  
**Sommeil**<sup>1,3</sup>  
**Nervosité et anxiété**<sup>3</sup>

30 comprimés pelliculés

Prix public : € 12,25

N° national : 0243687



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

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

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

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

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

**4.8. Effets indésirables :** Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03 - 1210 BRUXELLES. Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) et e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be). **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. [crpv@chru-nancy.fr](mailto: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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615. **4.9. Surdosage :** Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **5.1. Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques :** On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique :** Données non fournies. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients :** Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités :** Sans objet. **6.3. Durée de conservation :** 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons), 30 et 60 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). **6.6. Précautions particulières d'élimination :** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : [info@trenker.be](mailto:info@trenker.be) **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AU LUXEMBOURG :** 1997120903. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. MODE DE DÉLIVRANCE :** Délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

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

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

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

Passion for  
family health

Trenker  
laboratoires



## La pyélonéphrite emphysémateuse

La pyélonéphrite emphysémateuse (PE) est une infection bactérienne aiguë et sévère du rein, engageant le pronostic vital. Affection nécrosante, elle se caractérise par la présence de gaz au sein du parenchyme rénal, des cavités excrétrices ou des espaces périrénaux.

La pyélonéphrite emphysémateuse (PE) est une infection bactérienne aiguë et sévère du rein, engageant le pronostic vital. Affection nécrosante, elle se caractérise par la présence de gaz au sein du parenchyme rénal, des cavités excrétrices ou des espaces périrénaux.

La maladie est associée à un diabète sucré, volontiers mal équilibré, dans > 90% des cas selon certains auteurs et à une hypertension artérielle dans un peu moins de 40% des cas. Chez les patients non-diabétiques, il existe souvent un état d'immunodépression (abus d'alcool, tuberculose, SIDA...). Un obstacle extrinsèque ou intrinsèque à l'écoulement urinaire serait présent chez 29 à 49% des patients. Les femmes sont plus touchées que les hommes (1,6 à 3,41:1), probablement en raison d'une fréquence plus importante des infections urinaires.

Les procédures urologiques ainsi qu'une

hospitalisation ou des antécédents d'antibiothérapie (AbTh) au cours de l'année précédente ne semblent pas être des facteurs de risque pertinents pour développer une PE<sup>1</sup>.

### Étiopathogénie

Le mécanisme exact n'est pas complètement élucidé. La principale hypothèse de la production de gaz est celle de la fermentation intrarénale du glucose. La glycolyse par la voie d'Embden Meyerhof aboutit à la production de pyruvate. L'intervention des entérobactéries entraîne la formation d'acide formique qui est converti en dioxyde de carbone et hydrogène par certaines bactéries gazogènes en ambiance acide<sup>3</sup>.

4 facteurs clés semblent donc impliqués dans la pathogénèse:

- Des bactéries formant des gaz (CO<sub>2</sub> et hydrogène)

**L'uroscanner est l'examen le plus performant pour le diagnostic positif et le suivi, permettant une localisation précise du gaz, mais aussi la détection d'une obstruction urétérale ou une lithiase urinaire.**

- Un taux élevé de glucose dans les tissus
- Une perfusion déficiente du tissu rénal
- Une réponse immunitaire altérée

La glucosurie est favorable à la croissance des bactéries fermentant le glucose. Par ailleurs, un obstacle sur les voies urinaires entraîne une stase et peut causer une infection rénale associée à des lésions des voies urinaires. La microangiopathie et/ou l'obstruction diminuant le flux sanguin rénal et la perfusion tissulaire peuvent aggraver l'infection.

## Diagnostic

Les symptômes sont variables et dépendent de l'étendue de l'atteinte rénale. La maladie est rarement asymptomatique; elle peut avoir un début insidieux et évoluer rapidement vers une septicémie sévère ou un choc septique. Les signes et symptômes sont les mêmes que ceux de la pyélonéphrite aiguë, la triade classique étant définie par de la fièvre (72,2% des cas), une douleur du flanc (77%) et des vomissements/nausées (28%). D'autres manifestations peuvent être présentes: dysurie, hématurie ou signes de colique néphrétique lorsque la PE est associée à une uropathie obstructive. La pneumaturie est exceptionnelle.

La neuropathie diabétique peut retarder le diagnostic en réduisant la symptomatologie douloureuse et favorisant la survenue de formes graves.

**L'examen** relève une sensibilité de la loge rénale (80%), un empatement abdominal ou une masse palpable (15%). Dans les cas sévères, on peut constater une altération de la conscience (11%) allant de la confusion-désorientation au coma, une rougeur cutanée ou un emphysème sous-cutané, une hypotension artérielle (< 90 mmHg).

## Imagerie

L'abdomen à blanc peut révéler l'emphysème rénal ou un rétropneumopé-

**TABLEAU I - Classification de Huang et al.**

Classe 1	Gaz dans les voies excrétrices uniquement (pyélite emphysémateuse)
Classe 2	Gaz dans le parenchyme rénal (sans extension aux espaces extrarénaux)
Classe 3A	Extension de gaz ou abcès dans l'espace périnéphrétique
Classe 3B	Extension de gaz ou abcès dans l'espace pararénel
Classe 4	PE sur rein unique ou sur les 2 reins

ritoine. Il ne détecte des ombres de gaz anormales (configuration en croissant) que dans environ 30% des cas.

L'échographie rénale montre des amas de microbulles dans le parenchyme rénal ou le système collecteur; une hypertrophie rénale avec accumulation de gaz, un ou plusieurs abcès, mais ne permet pas de bilan d'extension précis.

L'uroscanner est l'examen le plus performant pour le diagnostic positif et le suivi, permettant une localisation précise du gaz (dans le parenchyme rénal, le système collecteur et l'espace périnéphrétique), mais aussi la détection d'une obstruction urétérale ou une lithiase urinaire. L'examen à blanc peut suffire chez ces patients fréquemment en insuffisance rénale, même si le scanner avec contraste permet une meilleure évaluation de l'état fonctionnel des reins. La description par scanner est à la base de la classification de Huang et Tseng, à valeur pronostique et conditionnant jusqu'il y a peu le choix thérapeutique (Tableau I).

## Laboratoire

Aucun test sanguin n'est spécifique; comme dans la pyélonéphrite aiguë, on trouvera fréquemment une hyperleucocytose (> 85%), une majoration importante de la CRP et de la procalcitonine et une insuffisance rénale aiguë (80%, créatinine sérique > 2,5 mg/dl dans 100% des cas dans certaines séries). Une thrombocytopenie (< 120.000/mm<sup>3</sup> dans 35-40% des cas) et une hypoalbuminémie sont des facteurs de

gravité. L'HbA1c est volontiers haute (> 6,5% dans > 80% des cas dans certaines séries).

À l'analyse d'urine, la pyurie est fréquente, l'hématurie présente dans +/- 1/3 des cas. Les germes impliqués sont des uropathogènes producteurs de gaz, le plus souvent anaérobies facultatifs. La bactérie la plus fréquente est *Escherichia coli* (47-90%), suivie par *Klebsiella pneumoniae* (20-24%), *Proteus vulgaris* ou *mirabilis* (5-18%), *Enterococcus* (14%) et *Pseudomonas* (5%). Dans des cas rares, des espèces de *Candida* ont été détectées, notamment *C.albicans*, *C.papulosilis* et *C.tropicalis*<sup>1</sup>. La culture peut parfois être stérile.

Il est intéressant de noter que les infections polymicrobiennes sont rares avec seulement 4-24% des patients hébergeant plusieurs agents pathogènes.

## Traitement

La PE est une urgence thérapeutique. Le traitement symptomatique des troubles hémodynamiques, hydroélectrolytiques, glycémiques et des dysfonctions d'organe est indispensable et aspécifique, et doit se faire en unité de soins intensifs<sup>3</sup>.

La stratégie thérapeutique a évolué ces 20 dernières années, passant d'une approche radicale (néphrectomie) à une approche plus volontiers semi-invasive dans l'objectif de décompresser le rein et de le préserver. Si le traitement optimal est encore controversé, les preuves récentes privilégient des approches conservatrices<sup>1</sup>.



## Les antibiotiques

Les antibiotiques empiriques réduisent la mortalité dans les cas d'infections systémiques à Gram négatif. Le choix se portera sur les céphalosporines de 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération et les carbapénèmes en monothérapie. Une bithérapie céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération + amikacine est une alternative en raison des faibles taux de résistance<sup>1</sup>.

En cas de bactériémie sévère causée par une espèce productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), l'efficacité des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération est réduite et leur utilisation initiale est souvent insuffisante et inefficace. Les fluoroquinolones ont été recommandées comme une bonne option pour les infections urinaires, mais leur utilisation excessive a entraîné des niveaux élevés de résistance (> 20% parmi les uropathogènes courants). Elles seront donc évitées comme traitement empirique de 1<sup>re</sup> intention. Vu l'absence de consensus, l'AbTh doit être guidée par l'état clinique des patients et par les bactéries communes endémiques à la région géographique.

Il n'existe aucune recommandation sur la durée spécifique du traitement pour une PE. En se référant à la littérature sur les infections urologiques (directives de l'Association européenne d'urologie), la PE peut être classée comme une infection compliquée des voies urinaires ou

**Les recommandations actuelles mettent l'accent sur l'utilisation initiale de stratégies de traitement conservatrices.**

**TABLEAU 2 - Recommandations selon Wu<sup>1</sup>**

Recommandation	Niveau de recommandation	Niveau de preuve
Le scanner est l'examen le plus précieux pour la PE. En cas d'uropathie obstructive, un retard du néphrogramme ou de la phase excrétrice était associé à un risque élevé de bactériémie.	B	3
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterococcus</i> et <i>Pseudomonas</i> sont les agents pathogènes les plus couramment isolés.	B	3
Le drainage du rein infecté est nécessaire avec un tube de grande taille, idéalement inséré sous guidage CT.	B	3
La néphrectomie doit être réservée à ceux qui ne répondent pas au traitement conservateur.	B	3

un urosepsis, relevant d'un traitement durant 7 à 14 jours. Wu et al.<sup>1</sup> recommandent l'utilisation continue d'antibiotiques pendant 2 semaines. En cas de maladie bénigne, un traitement pendant au moins 1 semaine est nécessaire.

### Le drainage

Le risque de mortalité est élevé chez les patients traités uniquement par Ab (19%) par rapport aux patients bénéficiant en plus d'un drainage adéquat (9%). Les preuves récentes suggèrent que les patients de classes I et II, pour autant qu'ils n'aient pas d'obstruction urinaire, peuvent obtenir d'excellents résultats sans drainage. Cependant, même sans obstruction évidente, associer l'AbTh à la mise en place d'un stent urétéral ou un drain de néphrostomie percutanée (PCN) apporte toujours de meilleurs résultats par rapport à l'AbTh seule<sup>1</sup>. De plus, il a été démontré que la PCN préservait la fonction rénale dans le rein affecté dans 70% des cas. Pour un résultat optimal, un tube de drainage de grande taille est conseillé, idéalement sous guidage CT plutôt qu'échographique (certains ont suggéré que le drainage percutané échoguidé n'était pas adapté en raison d'artéfacts d'ombre distale et de réverbération alors que d'autres ont obtenu de bons résultats).

En cas d'abcès localisés ou multiples, plusieurs cathéters doivent être utilisés. Le drain doit rester en place jusqu'à ce qu'un scanner de suivi montre la résolution de la PE. Malheureusement, le type de drainage optimal reste inconnu en raison du manque d'études comparatives. La plupart des preuves publiées reposant sur l'utilisation de la PCN, la prise en charge médicale combinée à la PCN peut être considérée actuellement comme le traitement standard pour les patients présentant une maladie de classe I ou II.

### La néphrectomie

Il s'agit d'une intervention grevée d'une lourde morbidité. À la phase aiguë, elle est souvent mal tolérée en raison d'une altération de l'état hémodynamique. Dans les années 1980, plusieurs auteurs recommandaient la néphrectomie précoce après stabilisation initiale et AbTh, avec un taux de mortalité rapporté de plus de 40%. Les techniques conservatrices de décompression pour les patients de classes I et II ont amélioré la morbi-mortalité liée à la néphrectomie<sup>2</sup>. Pour les PE étendues (classes III et IV) avec plus d'un facteur de risque, Huang et Tseng présentaient, en 2000, la néphrectomie précoce comme la meilleure prise en charge. Plusieurs études successives ont cependant montré que

les techniques mini-invasives associées au traitement médical avaient un taux de mortalité bien inférieur.

Chez les patients dont l'état se détériore et qui ne s'améliorent pas avec l'AbTh et les procédures mini-invasives, en particulier les classes III et IV, une intervention chirurgicale rapide doit être envisagée dans la semaine suivant le diagnostic: la néphrectomie précoce apparaît comme une procédure de sauvetage. Chez les patients ayant subi une néphrectomie après échec d'un traitement conservateur, la mortalité globale est actuellement inférieure à 10%.

La néphrectomie ultérieure systématique après contrôle de l'infection dans les cas de PE sévère n'est pas non plus étayée par les preuves actuelles: il n'existe aucun risque d'infection grave à vie. Retirer le rein détruit après contrôle de l'infection pour éviter une PE ou une infection des voies urinaires récurrente n'est pas justifié. La littérature ne mentionne que de rares cas après contrôle complet de la PE; l'intervalle entre les épisodes était de 1 à 4 ans et un maximum de 3 rechutes a été décrit.

Nous retiendrons que les recommandations actuelles (Tableau 2) mettent l'accent sur l'utilisation initiale de stratégies de traitement conservatrices, y compris le drainage endoscopique ou percutané pour tenter la préservation rénale et que la néphrectomie doit être réservée à ceux qui ne répondent pas à cette approche.

### Facteurs pronostiques

La classification de Huang et al. est utilisée pour définir le degré de gravité de l'infection. La destruction de >50% du parenchyme rénal (typique de la classe 3), sur base scanographique, serait un mauvais prédicteur. D'autres facteurs sont associés à un mauvais pronostic; ils sont repris dans le Tableau 3.

Des paramètres liés à l'infection tels que la glycémie, l'instabilité hémodynamique, la leucocytose et la coagulopathie ne semblent pas associés au pronostic de

PE. Une hydronéphrose, une lithiase urinaire et une bactériémie, si elles sont bien traitées, ne semblent pas affecter l'évolution<sup>1</sup>.

Certaines données de laboratoire sont utiles pour prédire la réponse à la prise en charge médicale et la mortalité globale: de faibles taux d'hémoglobine, une thrombocytopenie et une protéinurie sévère ont été mentionnés comme facteurs de risque indépendants d'échec des traitements conservateurs.

### Complications

On relèvera, à l'instar du décès (souvent dû à un choc septique) et de la perte rénale (nécrose ou néphrectomie), deux autres complications rares, mais graves, que sont la présence de gaz veineux (16 cas rapportés) ou de thrombose veineuse (3 cas rapportés)<sup>5</sup>. Leur incidence pourrait cependant être sous-estimée. Il a par ailleurs été mentionné que des bulles infectées pénétrant dans la circulation sanguine pouvaient former des embolies septiques, entraînant la propagation de l'infection dans divers organes.

### Suivi

Cheng et al. (1997) recommandent un nouveau scanner après 1 semaine pour rechercher toute collection d'air/liquide non communicante, ce qui pourrait

nécessiter une procédure de drainage chirurgical supplémentaire. Comme indiqué plus haut, la guérison de la PE est une condition au retrait du drainage.

### Conclusions

La pyélonéphrite emphysemateuse est une infection rare, mais grave caractérisée par une destruction rénale produisant des gaz. Elle doit être évoquée devant une infection urinaire sévère ou ne répondant pas à un traitement bien conduit chez le patient diabétique ou ayant une obstruction des voies urinaires. L'uroscanner est l'examen clé du diagnostic. Outre les mesures de réanimation, une AbTh adaptée doit être initiée immédiatement après la collecte des urines et des hémocultures, associée à un drainage des voies urinaires et des collections périrénales par des techniques de décompression mini-invasives. La néphrectomie apparaît aujourd'hui comme un traitement de sauvetage à réserver aux échecs du traitement conservateur. ■

#### Références:

1. Wu SY, Yang SS, Chang SJ, Hsu CK. Emphysematous pyelonephritis: classification, management, and prognosis. *Tzu Chi Med J.* 2022 Apr 13;34(3):297-302. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_257\_21. PMID: 35.912.050; PMCID: PMC9333110.
2. Gite VA, Shaw V, Agrawal M, Sankapal P, Maheshwari M. Minimally invasive techniques as a first line approach in the management of emphysematous pyelonephritis - A single centre experience. *J Postgrad Med.* 2021 Jul-Sep;67(3):146-153. doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_1315\_20. PMID: 34.380.801; PMCID: PMC8445114
3. Lasri A, Saouli A, Yddoussalah O, Karmouni T, Elkhader K, Koutani A, Andaloussi AA. La pyélonéphrite emphysemateuse à évolution favorable après traitement médical: à propos de 3 observations [Favorable evolution after medical treatment in three cases of emphysematous pyelonephritis: about 3 cases]. *Pan Afr Med J.* 2018 Jul 23;30:233. French. doi: 10.11604/pamj.2018.30.223.12086. PMID: 3.057
4. Fukunaga S, Naito Y, Hoshino Y, Oba M, Kawamichi M, Yoshikane K, Egawa M, Ito T, Tanabe K. Indications for Percutaneous Drainage in Patients with Huang Class 3B Emphysematous Pyelonephritis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2023 Oct 1;62(19):2871-2876. doi: 10.2169/internalmedicine.0694-22. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36.792.198;
5. Dong X, You S, Zhang H, Wang D, Pan W, Zhang B, Huang S, Li X, Pang J, Ji W. Venous gas caused by emphysematous pyelonephritis: a case report and review of literature. *BMC Urol.* 2022 Sep 19;22(1):154. doi: 10.1186/s12894-022-01104-6. PMID: 36.123.660; PMCID: PMC9487055.

**TABLEAU 3 - Facteurs de risque de mauvais résultats<sup>1</sup>**

Âge avancé
État de conscience altéré
Thrombocytopenie
Protéinurie sévère
Insuffisance rénale aiguë
Hypoalbuminémie (< 30 g/l)
PE de haut grade
Infection polymicrobienne
Choc
Hyponatrémie sévère

# MAG 2

## VOTRE ALLIÉ

### DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIIUM

Concentration plasmatique maximale  
atteinte en 60-90 minutes



CRAMPES  
MUSCULAIRES

ANXIÉTÉ LÉGÈRE

NERVOSITÉ



Disponible en comprimés,  
ampoules buvables et ampoules injectables.



VEGF-A

ANG-2

# Start with the Power of 2

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnelles de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Vabysmo 120 mg/mL, solution injectable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Le faricimab est un anticorps humanisé produit en culture dans des cellules mammifères d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Un mL de solution contient 120 mg de faricimab. Chaque flacon contient 28,8 mg de faricimab dans une solution de 0,24 mL. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 mL de solution contenant 6 mg de faricimab. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide à opalescente, incolore à jaune brunâtre, avec un pH de 5,5 et une 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 antiseptique local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être réalisés avant l'injection. L'aiguille d'injection doit être insérée 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrée, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 mL est ensuite administré lentement ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé pour les injections ultérieures. Après l'injection, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister à une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou en réalisant une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible. Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie (par exemple, perte de vision, douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble). **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infections oculaires ou péniculaires actives ou suspectées. Inflammation intraoculaire active. **EFFETS INDESIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : cataracte (13 %), hémorragie conjonctivale (8 %), décollement du vitré (5 %), augmentation de la PIO (4 %), corps flottants vitreux (4 %), douleur oculaire (3 %) et déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) (3 %). Les effets indésirables les plus graves étaient l'uvéïte (0,6 %), l'endophtalmie (0,5 %), la hyalite (0,3 %), la déchirure de la rétine (0,2 %), le décollement rhégmatoïde de la rétine (0,1 %), la cataracte traumatique (< 0,1 %) (voir rubrique 4.4). **Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou pendant la surveillance post-commercialisation 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) ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Fréquences des effets indésirables : Cataracte** Très fréquent Hémorragie conjonctivale : Fréquent Décollement du vitré : Fréquent Corps flottants vitreux : Fréquent Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) : Fréquent Augmentation de la pression intraoculaire : Fréquent Douleur oculaire : Fréquent Augmentation de la sécrétion lacrymale : Fréquent Abrasion de la cornée : Fréquent Inflammation oculaire : Fréquent Hémorragie vitrée : Peu fréquent Gêne oculaire : Peu fréquent Prurit oculaire : Peu fréquent Hyperémie oculaire : Peu fréquent Vision trouble : Peu fréquent Lésions : Peu fréquent Uvéïte : Peu fréquent Inocytocite : 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 rhégmatoïde de la rétine : Peu fréquent Baisse de l'acuité visuelle de façon transitoire : Rare Cataracte traumatique : Rare Vasculature rétinienne\* : Indéterminée Vasculature rétinienne occlusive\* : Indéterminée. \* effets indésirables identifiés sur la base de déclarations spontanées depuis la commercialisation. Etant donné que ces réactions sont rapportées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence. Description de certains effets indésirables **Effets indésirables liés à la classe de produit** Vasculature rétinienne ou Vasculature rétinienne occlusive. De rares cas de vasculature rétinienne et/ou de vasculature rétinienne occlusive ont été spontanément rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4). Des cas de vasculature rétinienne et de vasculature rétinienne occlusive ont également été rapportés chez des patients lors de traitements intravitréens. 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. **Immuno-génécité** 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 suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : [www.quichet.lu/pharmacovigilance](http://www.quichet.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/1/22/1/683/001 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 8 février 2024 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/en> **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale



## Besoins médicaux non satisfaits Passer du subjectif à l'impératif

Évoquer les besoins médicaux non satisfaits a tendance à faire grincer des dents la plupart des parties prenantes au sujet tant il est complexe de déterminer avec précision les contours d'une notion aussi subjective qu'impatiente. Une acception axée vers les besoins des patients semble pourtant cristalliser un début de consensus, du moins dans l'épineuse question du ratio besoins/satisfaction.

Un besoin non satisfait est une condition qui n'est pas correctement prévenue, traitée ou diagnostiquée par des interventions autorisées

Récemment, l'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries*) a publié les statistiques suivantes: en 2020, 13.437 femmes en Europe sont mortes du cancer du col de l'utérus.

Pourtant l'innovation permet de lutter contre ce fléau, le vaccin contre le papillomavirus réduisant de 90% le risque de contracter ce cancer. Ce sont des millions de familles qui ne perdront pas une sœur, une fille ou une mère.

Environ 15 millions d'Européens vivent avec une hépatite C. Mais grâce à une

médecine innovante, il est envisageable que cette situation appartienne au passé pour 95% des patients. En remplaçant une vie de soins par une vie de souvenirs.

Comme le souligne justement l'EFPIA, «la réponse aux besoins médicaux non satisfaits a été le point de départ de toutes ces avancées. Elle est le moteur du travail des 120.000 employés de l'industrie qui occupent des fonctions de R&D dans toute l'Europe et elle oriente l'investissement de 42 milliards d'euros dans la R&D européenne par l'industrie».

## De quoi parle-t-on?

Comme souvent, dans le domaine où la santé publique rencontre l'opinion, se pose une question déontologique et sociétale qui ressemble à «*quel est le mieux commun?*» Qu'est-ce qu'un besoin, et qu'est-ce que la satisfaction? Aux confins de la philosophie de salle d'attente, vous avez trois heures...

Dans le domaine des besoins médicaux non satisfaits, c'est d'abord au niveau de la définition même du concept que les interprétations divergent. Car le «mieux» diffère selon le point de vue de celui qui le définit: le patient, l'industrie, la structure de soins, la recherche, et le médecin.

Un besoin non satisfait est-il un remède qui existe, mais qui n'est pas assez efficace, un vide thérapeutique, un protocole trop contraignant, un manque infrastructurel ou légal? La maladie que ce besoin combat doit-elle être grave, voire mortelle? Qui définit alors la notion de gravité? Les maladies chroniques entrent-elles dans le champ d'application des besoins médicaux non satisfaits?

On a vite fait de retomber dans le débat déontologique ou moral.

La complexité de la définition est sans doute à l'origine des freins qui touchent actuellement l'élaboration des solutions.

## Élargir le champ d'interprétation de la définition européenne

Pour la première fois, en 2023, la Commission européenne a proposé une définition des besoins médicaux non satisfaits dans le cadre de la réforme générale du secteur pharmaceutique. Cette définition est très restrictive, sur les critères que nous avons évoqués (morbimortalité, pas de thérapie existante...) et risque de ne pas combler de nombreuses zones blanches en termes de pathologies comme de prises en charge.

Sur ce point, IML partage pleinement la position d'EFPIA: «*Cette définition est trop restrictive. Elle exclut le champ de l'innovation, et ne prend pas suffisamment en compte les besoins des patients*».

En partant de l'évolution de la science et des besoins des patients, l'EFPIA considère qu'un besoin non satisfait est «*une condition qui n'est pas correctement prévenue, traitée ou diagnostiquée par des interventions autorisées*».

Cette acception s'intègre dans une compréhension neutre du point de vue du contexte et peut être amenée à reprendre certains principes de la justice distributive.

## Partir de la demande et non plus de l'offre

La position de l'industrie pharmaceutique est, et doit toujours être, de four-

nir des solutions afin de répondre aux besoins des patients. C'est pour cela qu'elle est née et continue de travailler.

Or c'est au niveau du ressenti du patient, qui est le seul à vivre sa maladie, que la notion de besoin prend le plus de sens. Le temps est peut-être venu de réfléchir à de nouveaux modèles collaboratifs, inclusifs, pour revenir aux fondamentaux et partir de la demande, acceptée comme une preuve clinique du monde réel.

C'est aussi en cela que réside la beauté de l'innovation: lorsqu'elle sort du labo. L'utilisation de données de santé complètes et réelles des patients (RWD), segmentées et régulièrement mises à jour, va également contribuer à identifier où sont les réels besoins non satisfaits. Elles s'ajoutent à la nécessité de combiner les avancées technologiques, numériques, citoyennes, cliniques collaboratives, au cœur des enjeux de santé publique des gouvernements.

IML rejoint les positions de l'EFPIA sur la nécessité d'une définition moins restrictive des besoins médicaux non satisfaits et défend l'idée d'une prise en compte ascendante des besoins, à la fois agile et mesurable.

Si la qualité de vie globale des patients est l'objectif, la recherche de la qualité de vie thérapeutique en est un moyen majeur. ■

Aurélië Boob,  
Public Affairs Associate, IML

L'utilisation de données de santé complètes et réelles des patients (RWD), segmentées et régulièrement mises à jour, va également contribuer à identifier où sont les réels besoins non satisfaits.



L'IML est l'association de l'industrie biopharmaceutique active au Grand-Duché de Luxembourg, regroupant l'expertise des laboratoires actifs dans la recherche et le développement de médicaments innovants au bénéfice des patients.



# Innovations des biolabs: répondre aux espoirs des patients

---

Créer un médicament qui guérit, c'est la cerise sur le gâteau et le rêve de tous les laboratoires. Lorsque le traitement rend la maladie plus supportable, qu'il est moins contraignant à administrer, qu'il augmente significativement la survie et qu'il réduit les effets secondaires, on parle déjà d'innovation. Cela entre pleinement dans le cadre d'une définition plus large des besoins médicaux non satisfaits. Maria Fernanda Prado, directrice générale pour le Benelux chez Johnson & Johnson Pharmaceutical companies, explique comment une innovation thérapeutique peut entraîner une cascade d'effets positifs.

---

**L'EFPIA propose une définition plus large des besoins médicaux non satisfaits, centrée sur le patient, qui encouragerait différentes voies de recherche pour tous les patients. Soutenez-vous cette initiative?**

**Maria Fernanda Prado:** Oui, je soutiens cette initiative.

La définition actuelle est limitée à des maladies spécifiques mettant en jeu le pronostic vital ou gravement débilantes, puis aux médicaments qui remplissent certains critères tels que la réduction significative de la morbidité et de la mortalité. Je pense que la préoccupation de l'EFPIA et de notre industrie est de savoir comment nous envisageons le concept d'UMN, dans quelle perspective. Nous pensons qu'il doit être centré sur le patient.

Il faut s'assurer que la perspective des patients est prise en compte lors de la définition des besoins non satisfaits.



Même si nous disposons de thérapies pour plusieurs maladies difficiles à traiter, la question cruciale est de savoir comment nous pouvons être sûrs d'avoir répondu, de la meilleure manière possible, à tous les besoins non satisfaits de ces patients. Certaines maladies, comme les maladies chroniques, ne mettent pas la vie en danger, mais ont néanmoins un impact significatif sur les patients.

Dans un cadre strict, certains besoins peuvent ne pas être perçus comme non satisfaits parce que la maladie principale est déjà couverte par un traitement. Cependant, il peut toujours y avoir un besoin substantiel pour le patient, afin d'améliorer son traitement, son adhésion, sa qualité de vie ou même son résultat. C'est pourquoi nous pensons qu'il faut s'assurer que la perspective des patients est prise en compte lors de la définition des besoins non satisfaits.

### **Quelles sont les dernières avancées de l'industrie en matière d'UMN et avez-vous des exemples spécifiques à partager?**

**Maria Fernanda Prado:** Il existe de nombreux exemples dans notre secteur, mais permettez-moi de mentionner que l'évolution de l'halopéridol est un exemple important d'innovation progressive qui répond à un besoin médical non satisfait important. L'halopéridol est une substance utilisée comme antipsychotique depuis son invention en 1960. À l'époque, il n'y avait pas d'antipsychotiques, ce qui représentait un énorme besoin non satisfait. Aujourd'hui encore, il s'agit d'un médicament très pertinent qui a ouvert la voie à d'autres ingrédients actifs, d'autres traitements.

Du point de vue des patients psychotiques ou schizophrènes, l'un des principaux problèmes était l'observance, car ces patients avaient des difficultés à suivre le traitement. Lorsque ce médicament a été inventé, il devait être pris sous forme de gouttelettes plusieurs fois par jour. Faire en sorte que les patients

adhèrent parfaitement à leur traitement était, on le comprend, un défi majeur.

Aujourd'hui, des décennies de recherche plus tard, l'administration peut se faire d'une manière radicalement différente. Les nouvelles molécules agissent sur une longue période de diffusion, ce qui permet aux patients de ne se soucier de leur traitement que quelques fois par an. Du point de vue des patients, qui en ont besoin toute leur vie, il s'agit d'une amélioration fondamentale, même s'il s'agit d'une innovation incrémentale classique.

### **D'autres exemples?**

**Maria Fernanda Prado:** Nous constatons également la beauté de l'innovation en oncologie, et le traitement du myélome multiple en est un exemple: la thérapie cellulaire offre une nouvelle approche du traitement du cancer en utilisant le système immunitaire du patient.

La thérapie cellulaire CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) est une forme spécifique de thérapie cellulaire dans laquelle les cellules CAR-T sont conçues pour détruire les cellules cancéreuses qui expriment un antigène spécifique. La thérapie cellulaire CAR-T est un traitement personnalisé pour un patient donné, basé sur la collecte de ses propres cellules sanguines. Cette technologie de pointe offre des perspectives aux patients chez qui les autres thérapies n'ont pas de résultats ou des résultats insuffisants. Ces solutions s'imposeront dans un futur proche et répondront aux besoins des patients.

Car cela va plus loin: une fois que l'on a déclenché un mécanisme d'action, on fait évoluer une thérapie avec de nouvelles molécules, et maintenant on combine même différents mécanismes sur un même traitement, pour obtenir un résultat supérieur.

Tant que nous n'aurons pas trouvé le remède, il y aura toujours des besoins non satisfaits à résoudre et des améliorations

à apporter aux patients. C'est pourquoi je dis que si l'on considère les besoins médicaux non satisfaits uniquement comme des percées thérapeutiques ou dans des domaines très spécifiques et étroits, on risque de perdre de vue ce qu'est réellement un besoin non satisfait du point de vue du patient. C'est pourquoi il est si important d'avoir une définition plus large - en commençant par les yeux des patients.

C'est sur ce point que l'EFPIA, les entreprises pharmaceutiques et les associations pharmaceutiques s'accordent et font entendre leur voix dans le cadre du paquet pharmaceutique de l'UE.

### **Pensez-vous que les entreprises pharmaceutiques sont prêtes à adopter cet état d'esprit, à devenir centrées sur le patient?**

**Maria Fernanda Prado:** En tant que société, nous aurons des besoins différents en matière de soins de santé à l'avenir. Nous aurons des maladies plus complexes à traiter parce que nous vivrons plus longtemps. Je pense que le secteur est prêt à se surpasser pour répondre à ces besoins. Mais la grande question est de savoir si toutes les parties prenantes sont sur la même longueur d'onde. Je crains que ce ne soit pas le cas si l'on examine de plus près cette discussion sur l'UMN. Il y a des perspectives différentes de la part du régulateur européen, des payeurs, des associations de patients et des industries.

Nous sommes prêts à discuter de manière constructive avec tous les partenaires concernés et à aller de l'avant. Dans mon entreprise, comme dans beaucoup d'autres, nous pensons que la santé est un tout. Notre force d'innovation dans le domaine de la santé nous permet de construire un monde où les maladies complexes sont prévenues, traitées et guéries, où les traitements sont plus intelligents et moins invasifs, et où les solutions sont personnalisées. ■





Une entreprise  
ça se finance  
et ça se développe



Gestion de fortune pour particuliers et entrepreneurs



Entourez-vous d'experts des deux mondes pour profiter de solutions personnalisées de financement d'entreprise et de gestion de patrimoine.

[www.bil.com/entrepreneur](http://www.bil.com/entrepreneur)



WEALTH  
MANAGEMENT

### Carcinomes urothéliaux à haut risque/métastatiques

Des avancées significatives ..... 35

### Cancers du rein

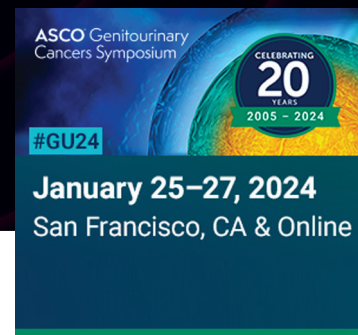
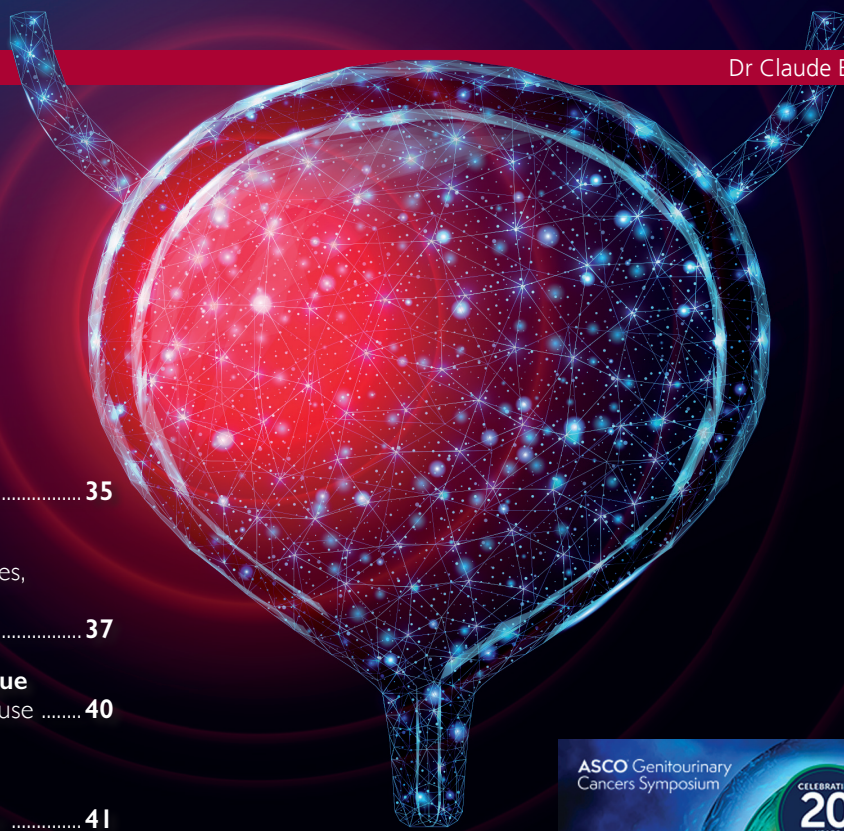
Des progrès dans les formes localisées,  
des actualisations dans les  
formes métastatiques ..... 37

### Cancer de la prostate métastatique

Ne pas sous-estimer la douleur osseuse ..... 40

### Cancer de la prostate hormonorésistant

Opter d'emblée pour une bithérapie ..... 41



# Cancers urothéliaux

## La lumière au bout du tunnel

La communauté oncologique se retrouvait en cette fin janvier pour la 20<sup>e</sup> édition du symposium ASCO consacré aux cancers génito-urinaires. Et ce fut un anniversaire riche en cadeaux pour les onco-urologues qui depuis 20 ans devaient se satisfaire de la chimiothérapie faute de mieux et ont découvert depuis peu l'immunothérapie et ses études aux résultats spectaculaires en termes de survie comme AMBASSADOR dans les cancers urothéliaux localisés à haut risque de récurrence et EV-302 dans les formes métastatiques ou avancées. L'enthousiasme est aussi de mise dans les carcinomes rénaux opérés à risque de récurrence avec une étude qui montre pour la première fois un bénéfice en survie globale pour un anti-PD1, ce qui en fait potentiellement un nouveau standard de traitement. Dans le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (mCRPC), l'association en première ligne d'un inhibiteur de PARP et d'un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes s'affirme comme un standard de traitement. Enfin, une petite étude sur la douleur dans le cancer de la prostate a retenu l'attention, car les données montrent que ce symptôme omniprésent et souvent sous-estimé pourrait être un marqueur prédictif de progression amenant à reconsidérer le traitement.

# Carcinomes urothéliaux à haut risque/métastatiques

## Des avancées significatives

Des avancées significatives ont été présentées dans le traitement des carcinomes urothéliaux, des tumeurs particulièrement agressives dotées d'un fort potentiel métastatique. Leur pronostic a très peu évolué sur les dernières décennies avec une espérance de vie inférieure à deux ans en situation avancée ou métastatique. Dans les CU localisés musculo-invasifs, l'immunothérapie séduit en adjuvant après cystectomie. Elle a été évaluée dans deux études, mais avec malheureusement des résultats contradictoires, IMvigor-010 avec l'atézolizumab et CheckMate 274 avec le nivolumab. Une troisième étude au design comparable, AMBASSADOR, pourrait mettre tout le monde d'accord. Dans les CU métastatiques ou avancés, l'étude EV-302 a montré des résultats spectaculaires en survie sans progression et en survie globale en associant l'enfortunab vedotin au pembrolizumab. Le bénéfice est présent en ITT et dans tous les sous-groupes.

Le carcinome urothélial (CU) est le 7<sup>e</sup> cancer en termes de fréquence à l'échelle mondiale, le quatrième chez l'homme et le onzième chez la femme avec une incidence en nette augmentation depuis 20 ans. La vessie reste le site de prédilection, mais il peut également apparaître dans l'entièreté de l'arbre urinaire (bassinets rénal, uretère ou urètre). En stade musculo-invasif (T2-T4), le traitement comporte soit une chimiothérapie (CT) néoadjuvante (cisplatine + gemcitabine, 4 cycles) suivie d'une cystectomie radicale soit une radiothérapie + CT (cisplatine hebdomadaire ou 5-Fluorouracil + mitomycine) concomitante. Cependant, malgré un traitement multimodal, près de la moitié des patients peuvent présenter une récurrence avec développement de métastases à distance. Le pronostic est alors extrê-

mement sombre avec une médiane de survie ne dépassant pas 14 mois. Dans ce contexte, que peut un inhibiteur de points de contrôles immunitaires?

### AMBASSADOR fait pencher la balance...

L'étude IMvigor-010 est négative: l'atézolizumab (anti-PD-L1) pendant 1 an n'améliore pas la survie sans récurrence (HR = 0,89, p = 0,24) dans un CU du tractus supérieur ou de la vessie, à haut risque après cystectomie même en cas de forte expression de PD-L1. L'étude Checkmate 274 est positive: le nivolumab (anti-PD1) vs placebo améliore la médiane de survie sans récurrence en ITT (21 mois vs 10,9 mois, p < 0,001) et en cas d'expression de PD-L1 ≥ 1% ((52,6 mois vs 8,4 mois) avec un suivi médian de 36,1 mois chez des patients avec un CU opéré. Dans AMBASSADOR I, c'est le pembrolizumab (anti-PD1) qui est évalué dans le CU localisé ou localement avancé opéré (≥ ypT et/ou ypN+/marges positives après une CT en néoadjuvant ou ≥ pT3 et/ou pN+/marge positive chez les patients inéligibles à une CT en néoadjuvant par Cisplatine ou l'ayant refusé). Le pronostic des patients est mauvais avec les deux tiers qui ont reçu une CT en néoadjuvant, un stade N+ pour la moitié et un statut PD-L1 défini par un score CPS ≥ 10% (57%). Les patients devaient être en stade ECOG 0-1 et sans mé-

tastases. Ils ont été randomisés en 2 groupes, pembrolizumab (PEM) 200 mg toutes les 3 semaines pendant 18 cycles au maximum (n = 354) ou une surveillance (SUR) (n = 348). Les stratifications étaient faites sur base du statut PD-L1, d'une CT néoadjuvante oui/non et du stade pTNM. Les patients ont un âge médian de 69 et 68 ans dans les bras PEM et SUR. Avec un suivi médian de 22,3 mois, la DFS (Diseases Free Survival) médiane est significativement meilleure sous PEM que sous SUR (29 mois vs 14 mois, HR = 0,69, p = 0,001).

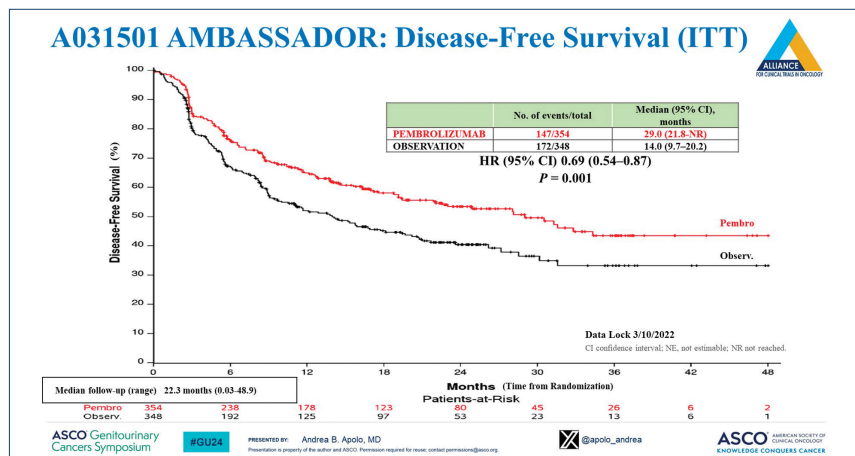
Une analyse de sous-groupes montre qu'une CT néoadjuvante préalable n'a pas d'influence sur la DFS, pas plus que le statut PD-L1 (CPS ≥ ou ≤ 10%) même si un CPS ≥ 10% semble avoir une valeur pronostique. À 36 mois, la survie globale ne diffère pas (50,9 mois vs 55,8 mois, HR = 0,98, p = 0,884). En termes de sécurité d'emploi et tolérance, aucun nouveau signal de sécurité n'est apparu par rapport aux analyses précédentes avec 48,4% d'effets secondaires de grades ≥ 3 sous PEM versus 31,8 sous SUR, peu d'effets secondaires de nature hématologique ou non hématologique.

### En situation métastatique

Depuis plus de 20 ans, le traitement n'avait pas évolué avec une incontournable CT à base de sels de platine et gemcitabine pour une médiane de sur-

**AMBASSADOR confirme la place de l'immunothérapie en adjuvant dans les cancers urothéliaux.**

vie globale (SG) d'un peu moins de 2 ans. Aujourd'hui l'immunothérapie a changé la donne avec plusieurs ICI (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atézolizumab) évalués en 2<sup>e</sup> ligne avec des résultats en demi-teinte si ce n'est l'avélumab dans l'étude Javelin Bladder 100. L'étude EV-302 a marqué un tournant en montrant des résultats spectaculaires en première ligne de CU métastatiques ou avancés non prétraités, avec l'association du PEM (n = 442 patients) pour un maximum de 2 ans à l'enfortunab vedotin (EV) jusqu'à progression ou toxicité vs une association gemcitabine-cisplatine ou carboplatine (6 cycles maximum) (n = 444 patients). Avec un suivi médian de 17 mois, la survie sans progression médiane est de 12,5 mois vs 6,3 mois (HR = 0,45, p <0,00001), le taux de réponses objectives est de 68%, dont 29% de réponses complètes, et la SG médiane est presque doublée (31,5 mois vs 16,1 mois, HR = 0,47, p <0,00001). L'analyse des sous-groupes<sup>2</sup> montre un bénéfice conservé quels que soient l'éligibilité au cisplatine oui/non (HR de 0,48 et 0,43), le statut PD-L1 élevé ou faible (CPS ≥10 ou CPS <10) (HR de 0,42 et 0,50), le site de métastases, hépatiques ou non, ganglionnaires exclusives ou non (HR = 0,45 et 0,40). En termes de sécurité d'emploi, des réactions cutanées, une neuropathie péri-



<https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/229702/slides>

phérique et une hyperglycémie sont des points à surveiller.

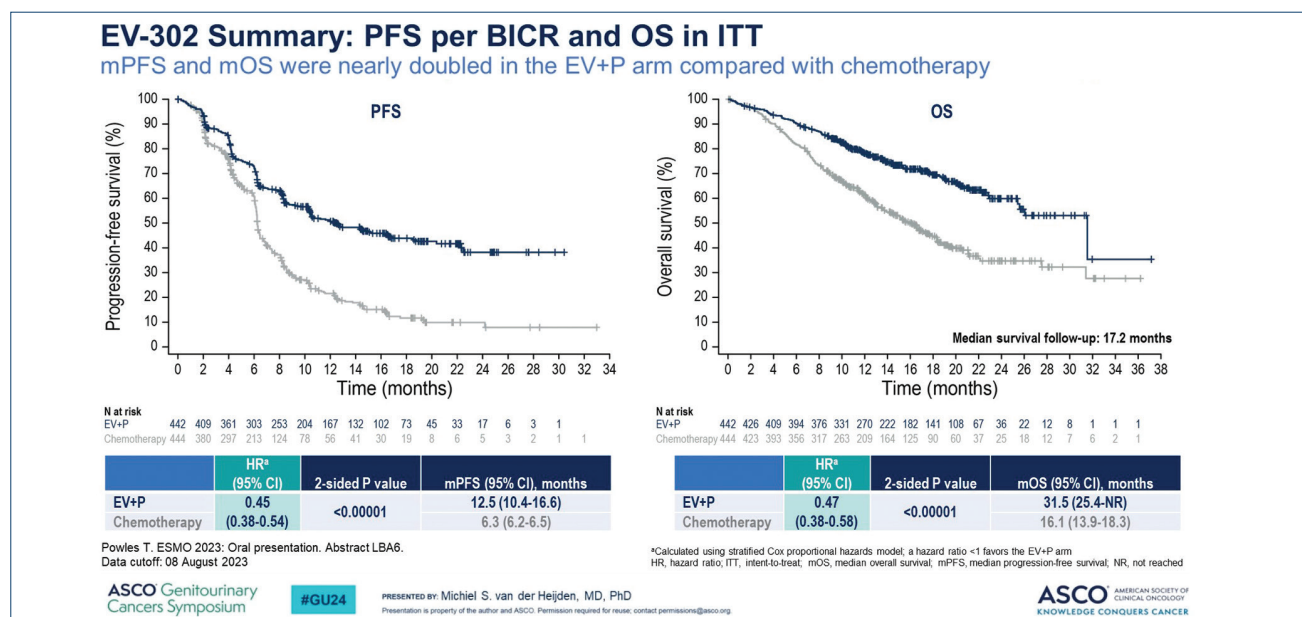
### Que retenir pour 2024?

Dans les CU opérés à haut risque, 2 études sur 3 disponibles sont positives, l'une avec le nivolumab dans CheckMate 274, l'autre avec le pembrolizumab dans AMBASSADOR. Une limitation de cette étude est le fait que le PEM n'est pas comparé à un bras placebo, mais à un bras surveillance autorisant le crossover, ce qui est de nature à biaiser les résultats finaux. Un autre bémol est la SG qui ne diffère pas entre les groupes, mais le suivi est peut-être insuffisant. Qu'il en soit, de l'avis unanime, nous

manquons de marqueurs prédictifs de réponse chez ces patients. À cet égard, l'ADN tumoral circulant pourrait être un bon candidat du fait que son absence sous immunothérapie est associée à un meilleur pronostic dans l'étude IMvigor-010, un point qui sera évalué dans la future étude IMvigor-011. Dans les CU métastatiques, l'association PEM + EV est indiquée en première ligne avec une efficacité remarquable dans l'ensemble de la population et dans tous les sous-groupes considérés en termes de survie sans progression et de SG. ■

### Références

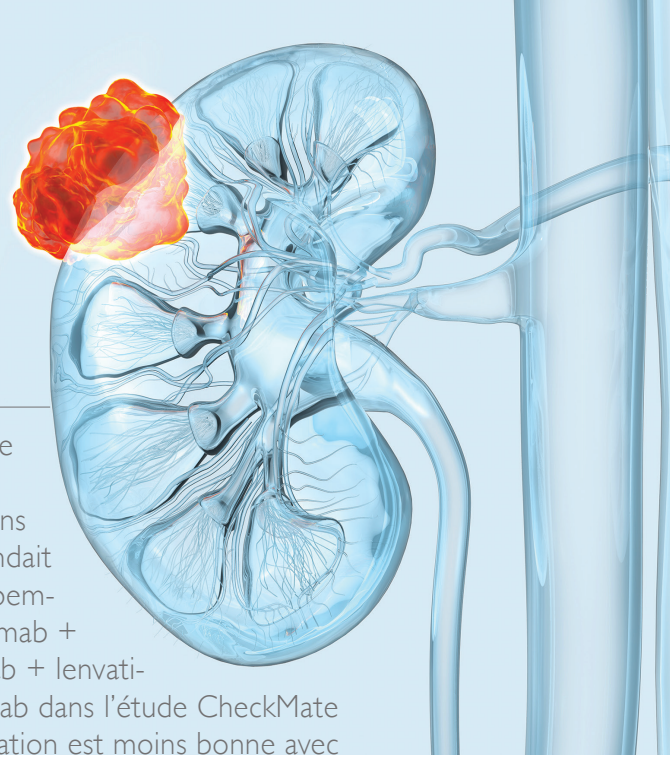
1. Apolo AB, et al ASCO-GU 2024;#LBA 251
2. Van Der Heijden MS, et al. ASCO-GU 2024;#LBA530



<https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/229699/slides>

# Cancers du rein

## Des progrès dans les formes localisées, des actualisations dans les formes métastatiques



Dans les cancers du rein, l'immunothérapie a trouvé sa place en association avec les inhibiteurs de tyrosine kinase dans les formes métastatiques. Aujourd'hui, pas moins de 4 options sont disponibles avec des résultats significatifs dont on attendait impatiemment qu'ils soient confirmés sur le long terme: le pembrolizumab + acitinib dans l'étude KEYNOTE-426, le nivolumab + cabozantinib dans l'étude CheckMate 9ER, le pembrolizumab + lenvatinib dans l'étude CLEAR et le nivolumab associé à l'ipilimumab dans l'étude CheckMate 214. En revanche, dans les formes localisées opérées, la situation est moins bonne avec des inhibiteurs de tyrosine kinase qui n'arrivent pas à réduire un taux de récurrences de près de 30% après une chirurgie radicale. Dans ce contexte, l'idée est d'évaluer des anti-PD1/anti-PD-L1 sans associer une autre classe thérapeutique.

### Cancers localisés

#### • Dans l'étude KEYNOTE-564

La première étude très attendue<sup>1</sup> était KEYNOTE-564 évaluant le pembrolizumab (PEM) 200 mg IV versus placebo, chez 994 patients avec des cancers du rein à cellules claires, à risque intermédiaire/élevé (pT2a, G4 ou sarcomatoïdes, N0 et pT3...) ou élevé (pT4, N0N0, N1M0.). L'actualisation des données (suivi médian de 57 mois) montre que le bénéfice en termes de DFS (Disease Free Survival) est maintenu avec un HR de 0,72. Les données sur la SG

ne sont toujours pas matures avec une médiane qui n'est pas atteinte sous PEM. La réduction du risque de mortalité atteint 38%. Le bénéfice est conservé, quel que soit le sous-groupe, en termes d'âge (<65 ans ou >65 ans), de sexe, de statut ECOG PS, de statut PD-L1, de catégorie de risque, etc. À signaler que dans le bras placebo, la majorité des patients (81,4%) a pu bénéficier d'un second traitement en cas de progression avec notamment une thérapie systémique dans 84,8% des cas et majoritairement un anti-PDL-1. Le profil de sécurité du PEM en adjuvant n'a pas changé en

**KEYNOTE-564 montre pour la 1<sup>re</sup> fois un bénéfice en survie globale pour un anti-PD1, ce qui en fait potentiellement un nouveau standard de traitement.**

**VERTEX**  
**SCIENTIFIC  
INNOVATION**

to create  
**transformative medicines.**  
to treat people with  
**serious diseases.**



[vrtx.com](http://vrtx.com)

termes d'effets secondaires de toutes causes ou d'arrêts de traitement.

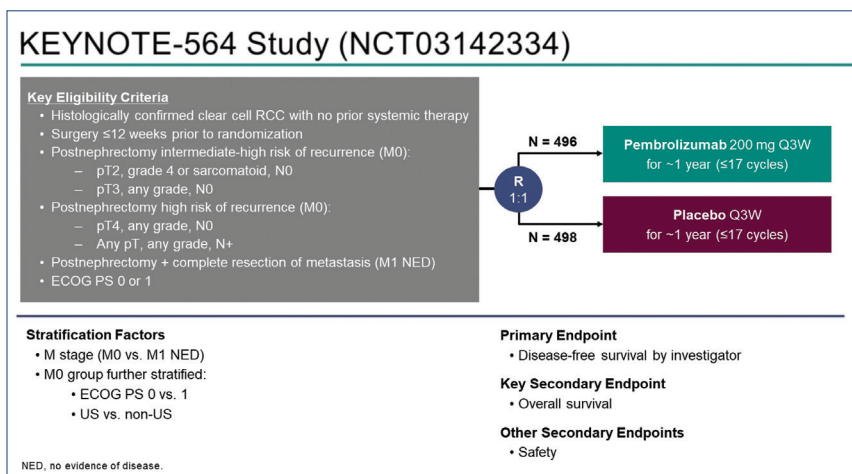
### • Dans l'étude CheckMate 914

Dans cette étude<sup>2</sup>, le nivolumab est comparé au placebo versus nivolumab + ipilimumab versus placebo/placebo en adjuvant, soit une étude à deux cohortes incluant 619 patients avec des cancers du rein à cellules claires prédominantes post-néphrectomie, avec des stades pT2a (grade 3/4) N0M0, pT2 b- T4 (tous grades) N0M0, ou pT (tous grades) N1M0, sans aucun signe de maladie résiduelle ou de métastases à distance (M0). L'âge médian est de 59 ans avec peu de composantes sarcomatoïdes et un taux d'expression de PD-L1 important (80%). Avec un suivi médian de 27 mois, l'étude est négative en termes de survie sans maladie pour le nivolumab vs placebo dans l'ensemble de la population 83% vs 78% à 12 mois et quel que soit le sous-groupe, hormis une tendance chez les patients avec une expression de PD-L1 importante ou chez ceux qui présentent une composante sarcomatoïde. Les résultats ne diffèrent pas non plus si on compare le bras nivolumab/ipilimumab versus nivolumab/placebo. Des effets indésirables de tous grades liés au traitement ont été rapportés chez 72,5% des patients sous nivolumab (n= 408) en monothérapie vs 51,7% sous placebo (n = 207).

## Cancers avancés/métastatiques

### • Dans l'étude<sup>3</sup> CheckMate 214

Avec un suivi médian de 7,5 ans, le bénéfice significatif en SG est conservé sous l'association nivolumab + ipilimumab dans la population en ITT (HR = 0,72) et dans le sous-groupe IMDC intermédiaire/défavorable (HR = 0,69). On note seulement une tendance à l'amélioration chez les patients de bon pronostic. Les taux de survie sans progression sont stables sous association NIVO + IPI chez les patients à risque intermédiaire/faible. Une analyse de sous-groupe a montré que les trois critères, la médiane de survie globale, la médiane de survie sans progression et le taux de réponses objectives (ORR) étaient signi-



<https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/229896/slides>

ficativement meilleurs sous association en présence de métastases pulmonaires, mais pas en présence de métastases hépatiques ou osseuses.

### • Dans l'étude<sup>4</sup> CheckMate-9ER

Avec un suivi médian de 55 mois, tous les bénéfices sont maintenus sous nivolumab + cabozantinib vs sunitinib avec une survie sans progression quasiment doublée (16,4 mois vs 8,4 mois, HR = 0,58), une survie globale qui passe à 46,5 mois versus 36 mois (HR = 0,77) et un taux de ORR de 56% versus 28%, dont 14% de réponses complètes versus 5% sous sunitinib. L'analyse de sous-groupes montre que ce bénéfice est indépendant du site métastatique (hépatique, osseux ou pulmonaire). Si l'on regarde la population à risque favorable selon IDMC, la médiane de survie sans progression est améliorée avec 21,4 mois versus 12,8 mois (HR = 0,69). Le ORR atteint 66,2% versus 44,4%, dont 16,2% vs 8,3% de réponses complètes.

### • Dans l'étude<sup>5</sup> CLEAR

Le pembrolizumab + lenvatinib est comparé au lenvatinib + éverolimus vs sunitinib. Les patients étaient répartis en 4 catégories selon le volume tumoral initial (division par quartile): Q1 < 34,72 mm, Q2: 34,72-60,06 mm, Q3: 60,06-108,56 mm et Q4 > 108,56 mm. Les taux de survie sans progression à 3 ans et les ORR sont maintenus, quelle que soit la catégorie, mais le taux de réponses complètes semble plus impor-

tant lorsque le volume tumoral est plus petit. Il en est de même pour la survie globale avec un taux à 3 ans de 73% pour Q1 vs 55% dans Q4.

## Que retenir pour 2024?

Dans les cancers opérés à risque de récurrence, KEYNOTE-564 montre pour la 1<sup>re</sup> fois un bénéfice en survie globale pour un anti-PD1, ce qui en fait potentiellement un nouveau standard de traitement si ce n'est que CheckMate-914 ne confirme pas ces résultats. La différence pourrait s'expliquer par la proportion beaucoup plus importante de patients avec des tumeurs exprimant PD-L1 dans KEYNOTE-564 avec 74% vs 14% dans CheckMate-914. Dans les cancers avancés métastatiques, les actualisations confirment les bénéfices antérieurs. Comme de coutume, la comparaison entre les trois études n'est pas autorisée, mais chacune apporte son lot d'informations en termes de critères primaires ou secondaires et d'analyse de sous-groupes pour guider le choix du clinicien. Des biomarqueurs prédictifs ou pronostiques sont aussi attendus pour choisir le traitement en fonction des caractéristiques cliniques du patient, le profil de toxicité, les co-morbidités liées à la maladie, etc. ■

Références:

1. Choueiri TK, et al. ASCO-GU 2024;#LBA359
2. Motzer RJ, et al. ASCO-GU 2024;#LBA358
3. Tannir NM, et al. ASCO-GU 2024;# 363
4. Bourlon MT, et al. ASCO-GU 2024;# 362
5. Grünwald V, et al. ASCO-GU 2024;# 364



**AXURA® 20 mg 1x par jour**

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

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

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



# Cancer de la prostate métastatique

## Ne pas sous-estimer la douleur osseuse

Selon cette étude américaine, la douleur osseuse est associée à un mauvais pronostic chez des patients traités pour un cancer de la prostate métastatique hormonosensible. Pour l'orateur Dr Georges Gebrael (University of Utah), cette information est doublement importante parce que<sup>1</sup> nous pouvons ainsi identifier avant traitement les patients avec un mauvais pronostic et individualiser le traitement en conséquence, et<sup>2</sup> nous pouvons considérer le symptôme de douleur osseuse comme un marqueur prédictif de progression de la maladie.

Dans le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (mCRPC), une hormonothérapie de seconde génération (abiratérone, enzalutamide...) est devenue un standard de traitement en association avec un inhibiteur de PARP, une enzyme impliquée dans la réparation des lésions de l'ADN cellulaire. La question est de savoir s'il faut traiter d'emblée par cette association ou traiter séquentiellement.

### Trois bras dans l'étude BRCAAway

L'étude de phase II randomisée BRCAAwayI a inclus 61 patients avec un mCRPC, randomisés en 3 bras, 1/abiratérone (ABI) + prednisone (n = 19), 2/olaparib (OLA) (n = 21), 3/une association ABI/prednisone/OLA (n = 21). Des mutations BRCA 2 étaient présentes chez respectivement 68%, 90% et 71% des patients (11%, 0% et 4,8% pour BRCA1, 21%, 14% et 24% pour ATM). Les taux médians de PSA à l'inclusion étaient de 14, 14 et 15 ng/mL. Des métastases osseuses étaient présentes chez 84%, 57% et 76% des patients. Le critère primaire est la survie sans progression radiographique selon différents critères, RECIST, PCWG3, l'évaluation clinique et les décès. Les critères secondaires sont le taux de réponses cliniques, la réponse PSA et les effets secondaires. Un cross-over était autorisé pour les patients en progression sous monothérapie.

### Une PFS bien meilleure sous association

La survie sans progression médiane (PFS) de 8,4 mois sous ABI, 14 mois sous OLA et 39 mois sous ABI/OLA. Elle dépasse largement celle des autres bras,

même quand le calcul est fait sur base du cross-over ABI vers OLA (16 mois) ou OLA vers ABI (16 mois). Les ORR sont de 22%, 14% et 33%. La réponse PSA est meilleure sous association avec 95% des patients qui ont une réduction  $\geq 50\%$  vs 61% et 67% sous monothérapie. Le taux de PSA est indétectable chez 33% des patients sous association vs 17% et 14% sous monothérapie. Les données en survie globale ne sont pas encore matures. Sur le plan de la sécurité d'emploi, les effets secondaires de grades 1 à 3 s'observent chez respectivement 58%, 90% et 95% des patients.

### Une association est le standard de 1<sup>re</sup> ligne

Pour le Dr Hussain, l'étude BRCAAway réaffirme tout le bénéfice de l'association ABI/OLA en première ligne vs des monothérapies dans le mCRPC avec mutations BRCA2/BRCA1 ou ATM. Même si le nombre de patients qui ont bénéficié d'un cross-over est faible, l'association paraît aussi supérieure à un traitement séquentiel sur base de la PFS. Dans l'attente d'une confirmation sur une plus vaste série, cette option est recommandée chez ces patients. Depuis 2023, les associations d'inhibiteurs des récepteurs des androgènes et d'inhibiteurs de PARP

sont approuvées par la FDA.

Le lien entre un cancer de la prostate hormonorésistant et le métabolisme osseux a été démontré par le passé. En particulier, un taux élevé de certains biomarqueurs osseux est associé à un risque accru de décès, ce qui leur confère une valeur pronostique. Plus récemment, une autre étude a montré que la douleur osseuse pouvait être un facteur prédictif important d'événements squelettiques. Mais ce qui avait été montré dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) n'avait pas encore été démontré dans les cancers hormonosensibles (mHSPC).

### Un quart des patients souffre de douleurs osseuses

L'étude I SWOG-1216 a inclus 1.279 patients nouvellement diagnostiqués avec un mHSPC sous déprivation androgénique + TAK-700 ou déprivation androgénique + bicalutamide. À l'inclusion, un quart (23,5%) des patients souffrent de douleurs osseuses (Do+), trois quarts (70,51%) ne souffrent pas de douleurs osseuses (Do-) et l'information n'est pas connue pour les 6,4% restants. Les patients Do+ ont par rapport aux patients Do-, un âge médian plus bas (66 ans vs 68,2 ans, p < 0,01), des taux de PSA plus

### Efficacy Summary

	Arm I (n = 19)	Arm II (n = 21)	Arm III (n = 21)
Median PFS, months (95% CI)	8.4 (2.9, 17)	14 (8.4, 20)	39 (22, NR)
Objective RR, % (95% CI)	22 (6.4, 48)	14 (3, 36)	33 (15, 57)
PSA RR, % (95% CI)	61 (36, 83)	67 (43, 85)	95 (76, 100)
Undetectable PSA RR, % (95% CI)	17 (3.6, 41)	14 (3, 36)	33 (15, 57)

NR, Not Reached

ASCO Genitourinary  
Cancers Symposium

#GU24

presented by Maha Hussain, MD, FACP, FASCO  
Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse: contact permission@asco.org

ASCO AMERICAN SOCIETY OF  
ONCOLOGICAL ONCOLOGISTS  
KNOWLEDGE CHANGES CANCER

<https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/230557/slides>





## Cancer de la prostate hormonorésistant: opter d'emblée pour une bithérapie

C'est le message de l'étude BRCAAway qui montre qu'un inhibiteur de PARP, l'olaparib, associé d'emblée à un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, l'abiratérone, donne de meilleurs résultats qu'une monothérapie ou un traitement séquentiel chez des patients avec un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (mCRPC) avec mutations germinales et/ou somatiques dans BRCA 1/2 ou ATM.

élevés (61,5 ng/mL vs 22,9 ng/mL,  $p < 0,001$ ) et un volume tumoral plus important (70,4% vs 41,6%,  $p < 0,001$ ). Avec un suivi médian de 4,9 ans, les résultats montrent que la douleur osseuse est significativement associée au pronostic: les hommes Do- ont une survie médiane sans progression (SSP) significativement allongée (3,7 ans vs 1,3 ans, HRa = 1,46,  $p < 0,001$ ) et une survie globale (SG) non atteinte vs 3,9 ans (HRa = 1,66,  $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, après ajustement pour des variables comme le score de Gleason, le taux de PSA, l'âge, le traitement, le volume tumoral, etc., la douleur osseuse reste significativement associée à un mauvais pronostic en termes de PFS (HR = 1,46,  $p < 0,001$ ) et de SG (HR = 1,66,  $p < 0,001$ ).

### Que retenir?

La présence d'une douleur osseuse avant traitement doit orienter le choix thérapeutique considérant que le pronostic à long terme sera nettement moins favorable qu'en l'absence de douleurs osseuses. Une douleur osseuse constante ou qui s'intensifie en cours de traitement doit être considérée comme un facteur prédictif de progression de la maladie. Pour le Dr Gebrael, «détecter la douleur et la prendre en charge est essentiel dans les mHSPC en raison de l'impact important qu'elle peut avoir sur la qualité de vie et le pronostic du patient». ■

### Référence:

1. Gebrael G. ASCO-GU 2024 ;#188.

Dans le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (mCRPC), une hormonothérapie de seconde génération (abiratérone, enzalutamide...) est devenue un standard de traitement en association avec un inhibiteur de PARP, une enzyme impliquée dans la réparation des lésions de l'ADN cellulaire. La question est de savoir s'il faut traiter d'emblée par cette association ou traiter séquentiellement.

### Trois bras dans l'étude BRCAAway

L'étude de phase II randomisée BRCAAway1 a inclus 61 patients avec un mCRPC, randomisés en 3 bras, 1/abiratérone (ABI) + prednisone ( $n = 19$ ), 2/olaparib (OLA) ( $n = 21$ ), 3/une association ABI/prednisone/OLA ( $n = 21$ ). Des mutations BRCA 2 étaient présentes chez respectivement 68%, 90% et 71% des patients (11%, 0% et 4,8% pour BRCA1, 21%, 14% et 24% pour ATM). Les taux médians de PSA à l'inclusion étaient de 14, 14 et 15 ng/mL. Des métastases osseuses étaient présentes chez 84%, 57% et 76% des patients. Le critère primaire est la survie sans progression radiographique selon différents critères, RECIST, PCWG3, l'évaluation clinique et les décès. Les critères secondaires sont le taux de réponses cliniques, la réponse PSA et les effets secondaires. Un cross-over était autorisé pour les patients en progression sous monothérapie.

### Une PFS bien meilleure sous association

La survie sans progression médiane (PFS) de 8,4 mois sous ABI, 14 mois sous OLA

et 39 mois sous ABI/OLA. Elle dépasse largement celle des autres bras, même quand le calcul est fait sur base du cross-over ABI vers OLA (16 mois) ou OLA vers ABI (16 mois). Les ORR sont de 22%, 14% et 33%. La réponse PSA est meilleure sous association avec 95% des patients qui ont une réduction  $\geq 50\%$  vs 61% et 67% sous monothérapie. Le taux de PSA est indétectable chez 33% des patients sous association vs 17% et 14% sous monothérapie. Les données en survie globale ne sont pas encore matures. Sur le plan de la sécurité d'emploi, les effets secondaires de grades 1 à 3 s'observent respectivement 58%, 90% et 95% des patients.

### Une association est le standard de 1<sup>re</sup> ligne

Pour le Dr Hussain, l'étude BRCAAway réaffirme tout le bénéfice de l'association ABI/OLA en première ligne vs des monothérapies dans le mCRPC avec mutations BRCA2/BRCA1 ou ATM. Même si le nombre de patients qui ont bénéficié d'un cross-over est faible, l'association paraît aussi supérieure à un traitement séquentiel sur base de la PFS.

Dans l'attente d'une confirmation sur une plus vaste série, cette option est recommandée chez ces patients. Depuis 2023, les associations d'inhibiteurs des récepteurs des androgènes et d'inhibiteurs de PARP sont approuvées par la FDA. ■

### Référence:

1. Hussain MH, et al. ASCO-GU 2024 ; #19. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/230557/video>

## R-MMS: un essai clinique international et multisite sur la surveillance à distance et la neuroréhabilitation de la sclérose en plaques

Plus de 2,8 millions de personnes sont atteintes de sclérose en plaques (SEP) et la maladie est responsable d'une réduction de l'espérance de vie de 7 à 14 ans<sup>1</sup>. Contrairement à toute autre affection cérébrale, la sclérose en plaques est généralement diagnostiquée entre 20 et 30 ans et constitue la cause la plus fréquente d'invalidité chez les jeunes adultes<sup>2</sup>. Des statistiques récentes ont montré que plus de 42% des patients reçoivent des traitements inadéquats au cours de la première phase de la maladie, connue sous le nom de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR). En outre, plus de 50% des patients atteints de SEP souffrent d'une progression silencieuse de leur invalidité<sup>3</sup>. Bien que la SEP soit considérée incurable<sup>4</sup>, un traitement adéquat permet de gérer les symptômes, de traiter les poussées et de ralentir la progression de la SEP-RR.

**Pendant que les patients jouent pendant quelques minutes à des jeux cognitifs conçus par Myelin-H sur leur téléphone, divers signaux biologiques provenant du cerveau et du corps du patient sont captés et traduits en biomarqueurs numériques.**

Avec plus de 25 médicaments possibles pour la SEP-RR (approuvés par l'EMA/FDA)<sup>5</sup> et une approche qui n'est pas unique, il est devenu impératif de surveiller l'efficacité des médicaments à distance et, plus important encore, de surveiller la progression silencieuse de la maladie et tout déclin cognitif chez les patients atteints de SEP-RR<sup>6</sup>. À ce jour, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la seule méthode disponible pour surveiller la progression de la SEP. Elle présente toutefois plusieurs limites (coûts, faisabilité, nécessité d'hospitaliser les patients, etc.)<sup>7</sup>. De même, d'autres

examens cliniques et tests de suivi de la progression, tels que le score clinique EDSS, ne sont pas objectifs et sont souvent imprécis, car ils n'impliquent généralement qu'une observation visuelle de la capacité à marcher.

Inspiré par la lutte de sa mère contre la sclérose en plaques et son invalidité, le Dr Tayeb a obtenu un doctorat en neurosciences et a cofondé Myelin-H afin d'ouvrir la voie à la télésurveillance personnalisée et à la réadaptation cognitive pour les patients atteints de sclérose en plaques.

## Une gamification de l'évaluation et de la rééducation neurologique

Myelin-H a mis au point un nouveau logiciel comme dispositif médical (*SaMD*: *software-as-medical-device*) pour le suivi à distance (à domicile) et la neuro-réadaptation des patients atteints de sclérose en plaques. Le SaMD est une plateforme logicielle (technologie logicielle d'interface cerveau - ordinateur [BCI] non invasive, hybride et en boucle fermée) qui combine des jeux cognitifs mobiles (basés sur les neurosciences), un capteur d'interface cerveau-ordinateur portable semblable à une visière, un moteur d'apprentissage automatique d'inspiration biologique pour l'interprétation des données en temps réel, et un tableau de bord clinique en temps réel. Pendant que les patients jouent pendant quelques minutes à des jeux cognitifs conçus par Myelin-H sur leur téléphone, divers signaux biologiques provenant du cerveau et du corps du patient sont captés et traduits en biomarqueurs numériques.

Myelin-H joue sur l'évaluation neurologique et le processus de rééducation pour assurer l'adhésion des patients et leur volonté d'effectuer de telles séances à domicile. Les signaux biologiques recueillis sont traités en temps réel (sur l'appareil) à l'aide de la technologie propriétaire d'apprentissage automatique de Myelin-H et traduits en biomarqueurs numériques et en scores cliniques novateurs, partagés par le biais d'un rapport médical en ligne (PDF) accompagné de recommandations cliniques.

Ces biomarqueurs numériques peuvent aider les professionnels de la santé à détecter une aggravation précoce et rapide de la maladie, ce qui leur permet de prescrire un traitement adéquat, ainsi que de fournir une vue d'ensemble de l'état de santé du patient à tout moment et en tout lieu, améliorant ainsi le suivi et la prédiction de l'impact de la maladie sur la vie des personnes, y compris les trajectoires d'invalidité. En outre, sur la base du score de suivi, Myelin-H a

mis au point un programme personnalisé de réhabilitation cognitive basé sur le jeu qui permet aux patients d'améliorer leurs capacités cognitives et physiques en jouant à des jeux cognitifs.

### Une évaluation dans le cadre d'un essai clinique à venir

Myelin-H est sur le point de commencer l'essai R-MMS sur la surveillance à distance et la neuroréhabilitation de la sclérose en plaques dans les prochains mois. La neurotechnologie sera testée et validée dans le cadre d'un essai clinique international multisite auquel participeront plus de 150 patients dans le monde entier. L'essai R-MMS a réuni certains des centres cliniques et hôpitaux les plus prestigieux et les plus performants du monde, notamment des centres cliniques du Royaume-Uni, des États-Unis, d'Australie et de plus de quatre pays européens. Centré au Luxembourg, l'essai R-MMS, subventionné par le ministère de l'Économie et le Fonds National de la Recherche (FNR) avec le *Luxembourg Institute of Science and Technology* (LIST) comme partenaire public local, il bénéficie également du soutien du Centre d'Investigation et d'épidémiologie Clinique du *Luxembourg Institute of Health* (LIH).

### Les principaux objectifs de l'essai R-MMS sur 24 mois sont:

- Tester si ce suivi à distance innovant peut effectivement surveiller a) la progression de la maladie et b) la réponse du patient au traitement.
- Comparer la précision diagnostique relative de ce suivi à distance a) de la progression de la maladie, et b) de la réponse du patient au traitement (performance par rapport au suivi de référence).

### Et les objectifs secondaires de l'essai R-MMS sont:

- Tester si le SaMD à domicile peut prédire les poussées de SEP.
- Tester si les jeux SaMD à distance peuvent améliorer les capacités cognitives: la neuro-réadaptation et réadaptation physique.

### Les principaux avantages de R-MMS sont:

- Améliorer l'état de santé (contribuer à éviter l'invalidité dans la SEP) et ralentir la progression de la maladie.
- Réduire la nécessité et la fréquence des examens IRM et améliorer l'accès aux soins.
- Aider à atténuer les symptômes et préserver les fonctions cognitives à l'aide du programme de réadaptation basé sur des jeux cognitifs.
- Réduire les coûts pour le système de santé et le fardeau pour le patient.
- Au-delà des soins de santé, une telle innovation permettra de réduire les émissions de CO2 liées aux trajets des patients.

En parallèle, Myelin-H s'appête à déposer une demande de *Breakthrough Device Designation* au cours du second semestre 2024.

Si l'essai clinique démontre l'efficacité d'un tel SaMD, la société demandera la certification CE en Europe et l'approbation par la FDA aux États-Unis. Le dispositif pourra ensuite être prescrit comme dispositif de surveillance de la sclérose en plaques et potentiellement remboursé par les compagnies d'assurance maladie. ■

#### Références:

1. Walton, C. et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the atlas of ms, third edition. *Multiple Scler. J.* 26, 1816-1821 (2020).
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Nov 8;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Nov 22;4(1):49. PMID: 30410033.
3. <https://multiplesclerosisnewstoday.com/news-posts/2023/01/17/early-progression-independent-relapses-linked-worse-disability/> Online access [04.07.2023].
4. Engelhard MM, S. K. L. J. G. M., Patek SD. Remotely engaged: Lessons from remote monitoring in multiple sclerosis. *Int. journal medical informatics* 100 (2017).
5. <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications> Online access [15.06.2023].
6. Cagol A, Schaedel S, Barakovic M, et al. Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):682-692. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1025
7. Kathiravan S, Kanakaraj J. A review on potential issues and challenges in MR imaging. *ScientificWorldJournal.* 2013 Nov 27;2013:783715. doi: 10.1155/2013/783715. PMID: 24381523; PMCID: PMC3863452.

# L'agence eSanté facilite la transition numérique pour les professionnels de la santé

L'Agence eSanté s'affirme comme un acteur majeur dans la transformation numérique du secteur de la santé au Luxembourg. Son engagement à accompagner et consulter les professionnels de la santé dans le cadre de cette démarche de digitalisation se matérialise sous forme de réunions d'information et groupes de travail. Ci-après vous retrouverez un aperçu de nos diverses initiatives.

## 1. Réunions d'information pour les professionnels de la santé:

Ces réunions organisées régulièrement par l'Agence eSanté, servent de plateforme d'échange, offrant aux acteurs de la santé une compréhension approfondie des services eSanté disponibles au Luxembourg, tels que le Dossier de Soins Partagé (DSP) et le Carnet de Vaccination Electronique (CVE).

Elles permettent aussi aux professionnels de rester informés des dernières avancées dans le domaine de la santé en ligne. De plus, ces rencontres facilitent le partage d'expériences entre les participants, favorisant ainsi l'échange de bonnes idées. Enfin, elles jouent un rôle crucial dans la promotion de la collaboration, contribuant ainsi à la création d'un écosystème plus connecté et synergique.

## 2. Réunions d'information pour les nouveaux médecins:

L'Agence eSanté élargit son engagement en proposant également des réunions d'information pour les nouveaux médecins qui s'installent au Luxembourg. Ces sessions offrent une introduction complète aux services eSanté, guidant les nouveaux arrivants à travers les outils numériques essentiels pour une pratique médicale moderne et efficiente.

Les réunions facilitent aussi l'intégration des médecins récemment installés en leur fournissant une compréhension rapide du paysage e-santé luxembourgeois. De plus, elles sont spécifiquement conçues pour répondre aux préoccupations particulières des nouveaux médecins. Enfin, ces réunions



constituent une plateforme propice à l'établissement de réseaux professionnels, offrant ainsi aux nouveaux médecins l'opportunité de créer des liens au sein de la communauté médicale luxembourgeoise.

## 3. Groupes de travail autour de la ePrescription:

En parallèle à ces réunions d'information, des groupes de travail dynamiques se penchent sur la ePrescription. Ceux-ci se concentrent sur l'uniformisation des pratiques et les éléments d'interopérabilité requis dans ce domaine, dans un objectif de créer des systèmes interconnectés permettant une communication fluide entre les établissements de santé et les professionnels de la santé.

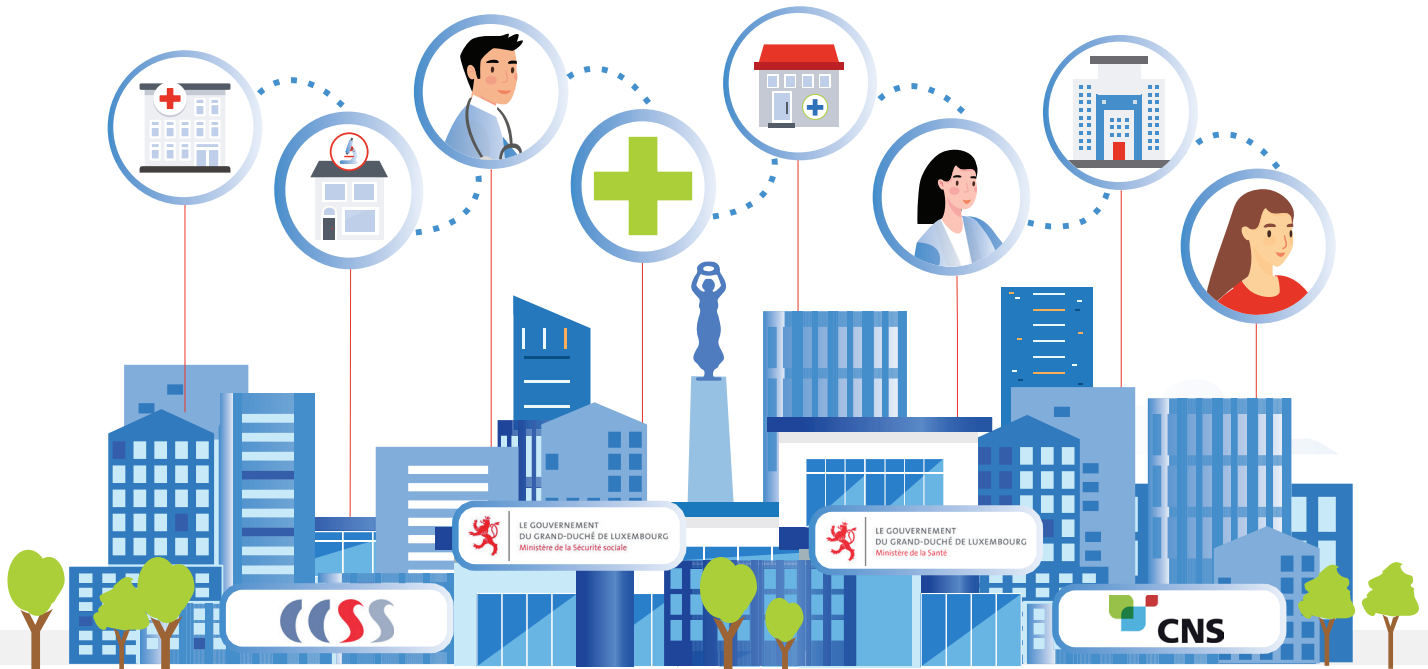
Enfin, ces groupes s'emploient à optimiser les soins en créant un environnement propice à des pratiques coordonnées et personnalisées. Les prochains groupes de travail seront dédiés à la création d'un référentiel unique de médicaments hospitaliers et de soins infirmiers.

En conclusion, l'Agence eSanté démontre une vision proactive de l'avenir de la santé numérique. À travers ces réunions d'information et groupes de travail elle aide à paver la voie de l'intégration des technologies numériques pour le bénéfice des professionnels de la santé et des citoyens. ■

Plus d'infos sur [www.esante.lu](http://www.esante.lu)

Une prochaine réunion d'information est programmée pour le mercredi 22 mai 2024 à 19h00 au CHEM (Centre Hospitalier Emile Mayrisch). Si vous souhaitez participer à cet événement, enregistrez-vous avec ce QR-code.





## Les services eSanté, pour le partage des données de santé en toute sécurité

Grâce aux services de santé numériques, tels que le DSP (Dossier de Soins Partagé) et le CVE (Carnet de Vaccination Electronique), les données de santé essentielles (résultats d'analyses de laboratoire, imagerie médicale, historique vaccinal, rapports médicaux, etc.) peuvent être partagées de façon sécurisée entre professionnels de santé, et entre les patients et leurs médecins.

Cela facilite le suivi et la coordination des soins de santé pour les professionnels qui prennent le patient en charge.

**Pour utiliser ces services en tant que professionnel de santé, il suffit d'activer votre compte eSanté** sur notre portail [www.esante.lu](http://www.esante.lu) ou en utilisant le code QR en bas.





## Le Domaine de Murtoli en Corse-du-Sud Une véritable philosophie de vie

Niché au cœur de la nature sauvage de l'île de Beauté, le Domaine de Murtoli en Corse offre une expérience unique alliant luxe et authenticité. Avec ses paysages époustouffants et ses hébergements de caractère, Murtoli est un véritable joyau méditerranéen.

**Prônant le locavorisme, Murtoli met en avant les trésors de la mer et du terroir corse.**

Le Domaine de Murtoli, c'est 2.000 hectares de terres cultivées sans aucun intrant ou pesticide, une réserve naturelle d'une centaine d'espèces végétales et animales en témoigne, entre autres, l'implantation de près de 250 ruches, la création d'une miellerie, la conversion en bio du potager, fruit du travail du pôle agronomique.

Le domaine de Murtoli abrite un site Natura 2000, de la basse vallée au littoral, préservant la biodiversité des espèces.

Paul Canarelli contribue ainsi à assurer la préservation de ces espaces avec la

même philosophie que pour son domaine faisant du développement durable son cheval de bataille.

### **Demeures authentiques dissimulées entre le maquis et la mer**

Une vingtaine de demeures parsèment le domaine:

- Les maisons côté mer bénéficient de quelques avantages exclusifs: un accès à la légendaire crique de Murtoli et à sa plage, un salon-bar en plein air, ainsi qu'un espace de soins et de bien-être réservé uniquement à la clientèle.



- Les maisons côté campagne sont des havres de fraîcheur, refuges de silence ou petites maisons de campagne nichées au cœur de la verdure. Elles sont peut-être les plus confidentielles. Tournant le dos à la mer, elles respirent les parfums enivrants du maquis corse qui les enveloppent, ressentent l'intensité des collines et contemplant la ligne infinie des montagnes.
- Les maisons côté vallée sont faites de demeures patriciennes ou bergeries. Elles s'adosent aux collines ponctuées de chênes verts et de rocs aux formes fantastiques. Offrant un cadre de vie enchanteur, elles se nichent dans la vallée tranquille où serpente l'Ortolo, leurs fenêtres ouvertes sur les prairies, les champs cultivés et l'immensité de la mer.

### Saveurs et tentation

Un séjour à Murtoli est une véritable immersion dans l'authenticité, où le retour aux sources se prolonge délicieusement à table avec les produits du domaine. Prônant le locavorisme, Murtoli met en avant les trésors de la mer et du terroir corse.

Du veau tendre à l'agneau savoureux, des fromages riches aux volailles fermières, en passant par le lait de brebis crémeux et les œufs frais de la ferme, chaque mets reflète la passion pour la qualité. Les fruits et légumes gorgés de soleil du potager, l'huile d'olive pressée au moulin, le miel des ruches, le gibier délicat et les produits de la mer fraîchement pêchés au petit matin, accompa-

gnés des saveurs uniques des herbes et aromates du maquis, offrent une palette de goûts inoubliables.

Vous pourrez vous sustenter à *La Table de la Ferme*, *La Table de la Plage* ou *la Table de la Grotte*. À chaque table son atmosphère...

### Les activités

Plage, golf, farniente, Spa, pêche, équitation, promenades en mer, parcours botanique, balade archéologique, randonnée thématiques, cours de cuisine corse, découverte des vins et vignobles, VTT... Il y en a pour tous les goûts. ■

**Domaine de Murtoli à Sartène**  
Tél.: +33(0)4/95.71.69.24 - [murtoli.com](http://murtoli.com)





## Sortir

### Patrick Bruel

Patrick Bruel, véritable icône de la chanson française, va illuminer la scène luxembourgeoise lors de ce concert très attendu en fin d'année. Artiste complet, il symbolise depuis des décennies l'essence même de la musique francophone, captivant des générations entières par son charisme, sa voix envoûtante et ses textes poignants.

Il a entamé sa carrière musicale dans les années 1980, et depuis lors, il n'a cessé de conquérir le cœur du public avec des tubes intemporels comme *Casser la Voix*, *Place des Grands Hommes* et *J'te l'dis quand même*. Les fans auront l'occasion de revivre en live les moments les plus mémorables de sa carrière, tout en découvrant de nouvelles interprétations. Après avoir réuni plus d'un million de spectateurs lors de sa dernière tournée, Patrick Bruel sera de retour sur scène pour une création exceptionnelle autour de son nouvel album événement *Encore une fois* et de ses chansons emblématiques.

**Vendredi 6 décembre 20 h à la Rockhal d'Esch-sur-Alzette - Tarif: à partir de 66 € - label-ln.fr**

## Spectacle

### Marine Leonardi

Pas de soucis, son époux la trouve plus à son avantage sur les planches que derrière les fourneaux. Avec un cynisme mordant et un humour noir, Marine Leonardi dissèque les tracas du quotidien, des relations conjugales à la parentalité. Son spectacle, à la fois libérateur et percutant, vous laissera avec cette réflexion: «*Je n'osais pas le dire.*» En tant que membre de la prestigieuse troupe du Jamel Comedy Club, Marine se produit régulièrement au Paname Art Café, au Point Virgule et dans de nombreux autres Comedy clubs. Vous pouvez également l'écouter sur *Rire & Chansons*.

**Jeudi 26 septembre 2024 au Purple Lounge du Casino 2000. Tarif: 12 €. Ouverture à 20h30. Show à 21h.**



## Portrait

### Sin Wai Kin

L'exposition s'articule autour de la série *Portraits* (2023), pour laquelle Sin Wai Kin (1991, Toronto) vient de recevoir le 24<sup>e</sup> Baloise Art Prize, décerné durant Art Basel 2023. Quatre des œuvres composant cette série intègrent la collection du Mudam à cette occasion. Ces portraits vidéo mettent en scène l'artiste qui, à travers un maquillage et des

costumes sophistiqués, interprète des personnages renvoyant à des œuvres d'art iconiques. Habitée par la fantaisie, la pratique de Sin Wai Kin est influencée par la dramaturgie chinoise traditionnelle, l'univers drag et la science-fiction. Par son travail, l'artiste dépasse toute approche genrée et normative de l'identité, attirant l'attention sur la constitution physique au sein du corps social.

**Jusqu'au 9 juin au MUDAM de Luxembourg - [mudam.com](http://mudam.com)**



*Change, 2023* | Collection Mudam Luxembourg, Musée d'Art Moderne Grand-Duc Jean, Donation 2023 - Baloise | Vue de l'installation à Art Basel 2023, Statements ©Sin Wai Kin et Soft Opening, Londres. Photographie de Mark Blower



# DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

## La référence contre la douleur et la fièvre

Une gamme complètement adaptée à tous

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

R Remboursé à 80% Source: site du CNS  
P.P. = Prix public maximum autorisé. Prix valables au 01/11/2023



### COMPRIMÉ EFFERVESENT



Soulage la douleur 2X plus vite!  
Solubilité optimale<sup>4</sup>  
Goût agrume

20 MIN<sup>2</sup>



### COMPRIMÉ SEC



Développé pour une prise facile  
Comprimé fin et pelliculé

45 MIN<sup>2</sup>



### GRANULÉS EN SACHET



Nouveau goût fruits rouges  
Prise sans eau  
Facile à emporter

30-60 MIN<sup>3</sup>

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés / DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet **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 sachet 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 1g sur une face. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet : 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 indiqué pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre. **DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet** Ce médicament est INDICQUÉ 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 4 à 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures. La dose maximale est de 1 g par prise et de 4 g par jour. **L'administration de 4 g de paracétamol par jour devrait être limitée à 4 semaines.** Pour un traitement de plus longue durée, la posologie journalière sera limitée à 3 g par jour. **Recommandation posologique :** Adultes et adolescents à partir de 50 kg : **Médicament :** DAFALGAN Forte 1g ; **Posologie :** 1 comprimé ; **Intervalle entre deux prises :** 4 à 6 heures ; **Dose journalière maximale :** 3 g paracétamol (3 comprimés). Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical. **Population pédiatrique :** DAFALGAN FORTE 1 g n'est pas recommandé chez les patients pesant moins de 50 kg. **Insuffisance rénale :** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et comprimés pelliculés ne convient pas pour les patients présentant une insuffisance rénale, si une diminution de la dose est nécessaire. D'autres dosages pharmaceutiques qui conviennent mieux doivent être utilisés. **Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique :** Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, 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. 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, Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique), Déshydratation. **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** Voie orale. 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 sachet 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 sachet 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 : 3000 mg de paracétamol par jour (3 sachets). 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 patients âgés. Cependant, il convient de prendre en compte les facteurs de risque concomitants, dont certains sont plus fréquents chez les personnes âgées, et qui nécessitent un ajustement de la posologie. **Insuffisance rénale** Chez les patients présentant une insuffisance rénale, sauf avis médical contraire, l'intervalle minimum entre deux administrations doit être modifié et la dose quotidienne maximale doit être réduite selon le schéma suivant : **Clairance de la créatinine** 10-50 mL/min : **Intervalle d'administration** 6 heures **Dose quotidienne maximale** 3000 mg (3 g) /jour ; **Clairance de la créatinine** <10 mL/min : **Intervalle d'administration** 8 heures. Dose quotidienne maximale 2000 mg (2 g) /jour. **Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique** La dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour dans les situations suivantes : Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée), Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique), Alcoolisme chronique. La consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux doses doit être d'au moins 8 heures. **Mode d'administration** Voie orale uniquement. Les granulés doivent être pris directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau. Ne pas mâcher les granulés. **CONTRE-INDICATIONS** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients ; DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ; DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents 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 sachet 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 : Réactions allergiques ; Très rare : Réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement ; Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique. **Affections du système nerveux** Rare : Mal de tête. **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 tissu sous-cutané** Rare : Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-œdème, urticaire, érythème, purpura ; Très rare : De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, syndrome de Stevens-Johnson. **Affections du rein et des voies urinaires** Très rare : Pyurie stérile [urine incolore] ; 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. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet **Classe de système-organe Affections hématologiques et du système lymphatique** Très rare : Thrombocytopénie, leucopénie, Neutropénie. **Affections du système immunitaire** Rare : Hypersensibilité<sup>1</sup> ; Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique [dont hypotension], Choc anaphylactique<sup>1</sup>, Angioedème [œdème de Quincke]<sup>1</sup>. **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales** Fréquence indéterminée : Bronchospasme. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très rare : Acidose métabolique à ton anionique élevé, lorsque la fluoxacilline est associée au paracétamol<sup>3</sup>. **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<sup>1</sup>, Purpura<sup>2</sup>, Urticaire<sup>1</sup>, Erythème<sup>1</sup> ; Très rare : Réactions cutanées graves<sup>3</sup> ; Fréquence indéterminée : Eruption médicamenteuse fixe<sup>1</sup>. La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. <sup>3</sup>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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA, 3 rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison, France. **Représentant local :** UPSA Belgium SA/NV, Boulevard Louis Schmidlaan 87, 1040 Etterbeek, Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : 2004088358. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : 2004090031. DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets : 2022030068. **MODE DE DÉLIVRANCE** Délivrance libre. **DATE DE MISE À JOUR** DU TEXTE DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés / DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets : 02/2024.

Matériel uniquement destiné aux HCPs.

BE23H163-1025 Déc 2023

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

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

## Avril 2024

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

Lieu: Centre LGBTIQ+ Cigale  
Info: [alformec.lu](http://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, I A-B Rue  
 Thomas Edison, L-1445 Luxembourg  
Info: [lih.lu](http://lih.lu)

**Jeudi 25 avril de 11h00 à 13h30**  
**ONCOLYTIC IMMUNOTHERAPY AGAINST**  
**HUMAN GLIOBLASTOMA**

Orateur: Prof. E. Antonio Chiocca, MD, PHD  
Lieu: CHL - Amphithéâtre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210  
 Luxembourg  
Info: [lih.lu](http://lih.lu)

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

Lieu: Alvisse Parc Hôtel, 120 route  
 d'Echternach, L-1453 Luxembourg  
Info: [alformec.lu](http://alformec.lu)



## Mai 2024

**Vendredi 3 mai de 11h00 à 14h00**  
**NECROPHAGY, COPROPHAGY, DANGEROUS**  
**INDIGESTION AND IMMUNITY TO CANCER**

Orateur: Prof. Caetano Reis E Sousa  
Lieu: House of BioHealth - Conference Room (ground floor 0),  
 29 rue Henri Koch, L-4354 Esch-sur-Alzette

**Mardi 7 mai de 17h00 à 18h00**  
**LES MARDIS EN NEUROSCIENCE**

Thème: Analyse phénoménologique de tableaux hyperkiné-  
 tiques complexes: trucs et astuces pour le clinicien  
Orateurs: Prof. Frédérique Depierreux (Service de Neurolo-  
 gie - CHU de Liège), Dr Pierre Kolber  
Lieu: CHL Salle RIA, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxem-  
 bourg  
Info: [chl.lu](http://chl.lu)

**Lundi 13 mai**  
**LET'S TALK ABOUT SEX!**  
**DIVERSITÉ SEXUELLE, CORPORELLE**  
**ET DE GENRE**

Lieu: Centre LGBTIQ+ Cigale  
Info: [alformec.lu](http://alformec.lu)

**NOUS AVONS BESOIN**  
**DE VOTRE AIDE.**  
**MAINTENANT.**

Aidez-nous à acquérir  
 rapidement le matériel  
 médical indispensable  
 à notre mission salvatrice.

Le 26 mars,  
 un incendie a détruit  
 presque tout notre  
 matériel médical,  
 d'une valeur de  
 2 millions d'euros.



Fondation Luxembourg Air Rescue  
 Sous le haut patronage de S.A.R.  
 le Grand-Duc  
 Reconnue d'utilité publique  
 par arrêté grand-ducal  
 du 15 juin 1989

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

BILLULL: LU84 0020 1167 9560 0000 – BGLULL: LU85 0030 4410 9272 1000 – BCEULL: LU64 0019 3300 0930 9000

**Mercredi 15 mai de 08h30 à 16h30**  
**17<sup>e</sup> FORUM SÉCURITÉ-SANTÉ AU TRAVAIL**

Lieu: Luxexpo the box, 10 Circuit de la Foire Internationale, Luxembourg-Kirchberg - Info: [sante.public.lu](mailto:sante.public.lu)

**Mercredi 15 mai de 17h30 à 19h30**  
**COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS**

Thème: Paralympic classification: exploring the boundaries of participation  
Orateurs: Prof. Dr Anja Hirschmüller (ALTIUS Swiss Sport-med Center) et Prof. Dr Yves Vanlandewyck (KU Leuven)  
Info: [chl.lu](http://chl.lu) / [liroms.lu](http://liroms.lu)

**Jeudi 23 mai de 11h00 à 13h30**  
**THE ECONOMICS OF CANCER SCREENING AND SERVICES (HYBRIDE)**

Orateur: Prof. Ciaran O'Neill  
Lieu: Salle Marie S. Curie & Salle Louis Pasteur, I A-B Rue Thomas Edison, L-1445 Luxembourg  
Info: [lih.lu](http://lih.lu)



Jun 2024

**Lundi 3 juin de 18h45 à 21h00**  
**L'ORTHOPTIE AU LUXEMBOURG**

Lieu: EduPôle (Auditoire Batiment VIII), Route de Diekirch, L-7220 Walferdange  
Info: [sante.public.lu](mailto:sante.public.lu)

**Mardi 4 juin de 17h00 à 18h00**  
**LES MARDIS EN NEUROSCIENCE**

Thème: Family planning and MS an update  
Orateurs: Prof. Dr Kerstin Hellwig (Neurologie - Universitätsklinikum der Ruhr Bochum), Dr Myriam Cescutti  
Lieu: CHL Salle R1A, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg  
Info: [chl.lu](http://chl.lu)

**Vendredi 14 juin de 09h00 à 14h30**  
**LA SCLÉROSE EN PLAQUES, PARLONS-EN**

Lieu: CHL Salle R1A, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg  
Info: [chl.lu](http://chl.lu)

**Mardi 18 juin**  
**LET'S TALK ABOUT SEX! LA CONTRACEPTION**

Lieu: Planning Familial, 6-10 rue de la Fonderie, L-1531 Luxembourg  
Info: [alforme.lu](http://alforme.lu)



**Mardi 18 juin de 17h00 à 18h00**  
**LES MARDIS EN NEUROSCIENCE**

Thème: Maladie d'Alzheimer prodromale: actualités diagnostiques et thérapeutiques  
Orateurs: Prof. Bernard Hanseeuw (Neurologie - Cliniques universitaires Saint-Luc UCL Louvain) et Dr Myriam Cescutti  
Lieu: CHL Salle R1A, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg  
Info: [chl.lu](http://chl.lu)

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

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



**Votre site web? Votre présence en ligne?**

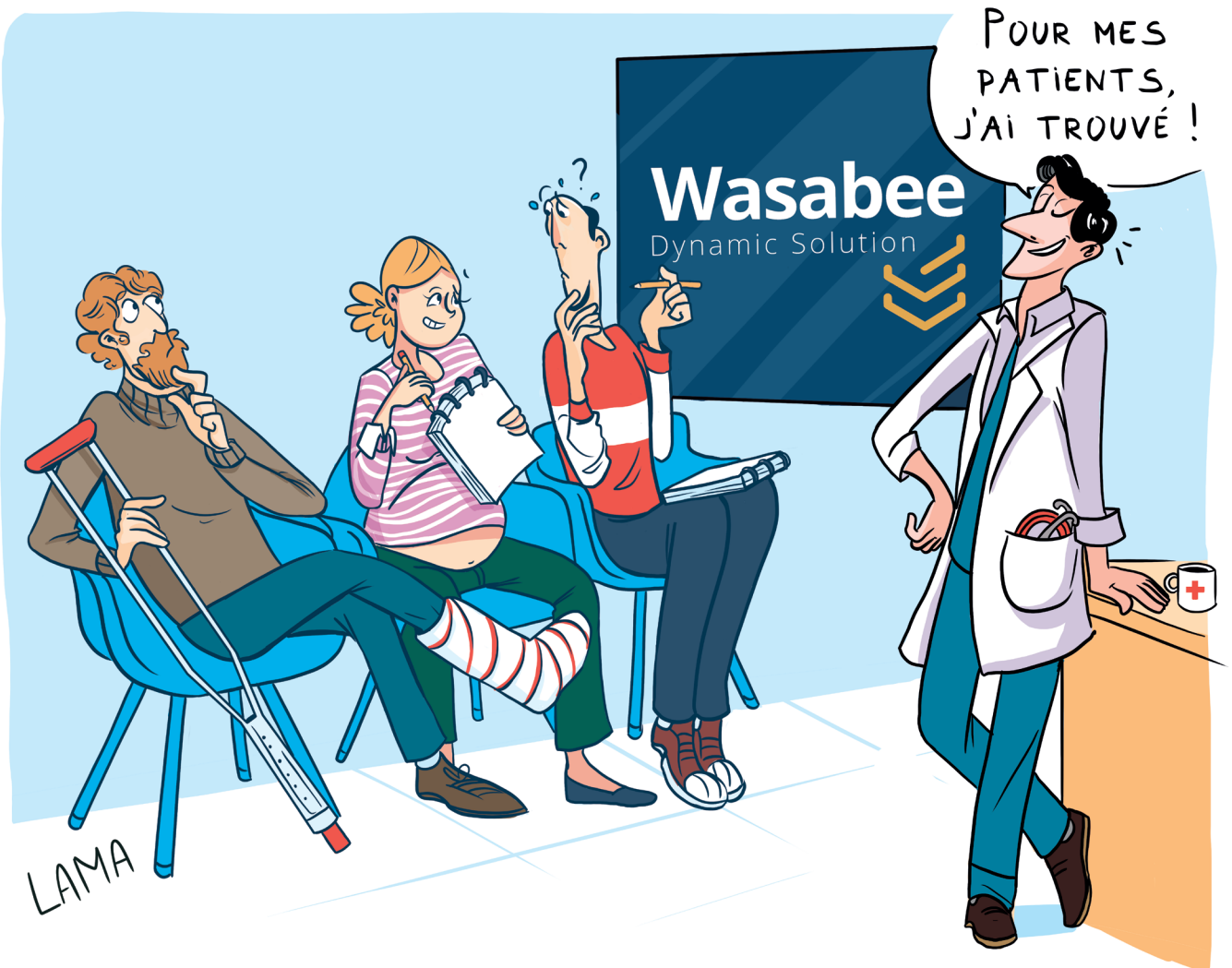
Par les équipes de Semper Luxembourg, Letz be healthy et Wasabee.

Demandez une offre, maintenance incluse, sans mauvaises surprises.



Contactez-nous: [webdev@dsb.lu](mailto:webdev@dsb.lu)

# FORMATION CONTINUE



**Semper**  
LUXEMBOURG

  
MADE IN  
LUXEMBOURG

**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

**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](http://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.

Opzelura 15 mg/g cream	830.50 €
Reimbursement rate	80%

LU/OPZL/NP/24/0001

# NOW YOU CAN



Halt depigmentation<sup>1,2</sup>



Induce repigmentation<sup>1,2</sup>



Prevent relapse<sup>1,2</sup>

Find out more

Mail: [flabeeuw@incyte.com](mailto:flabeeuw@incyte.com)

 Incyte Dermatology

1. Opzelura (ruxolitinib) Summary of Product Characteristics. Incyte Biosciences Distribution B.V. June 2023. 2. Rosmarin D, et al. N Engl J Med. 2022; 387(16):1445–1455.

**Name of the medicinal product and pharmaceutical form** - Opzelura 15 mg/g cream

**Qualitative and quantitative composition** - One gram of cream contains 15 mg of ruxolitinib (as phosphate). Excipients with known effect: Propylene glycol (E1520), 150 mg/g of cream, Cetyl alcohol, 30 mg/g of cream, Stearyl alcohol, 17.5 mg/g of cream, Methyl parahydroxybenzoate (E218), 1 mg/g of cream, Propyl parahydroxybenzoate, 0.5 mg/g of cream, Butylated hydroxytoluene (as an antioxidant in paraffin, white soft) (E321).

**Therapeutic indications** - Opzelura is indicated for the treatment of non-segmental vitiligo with facial involvement in adults and adolescents from 12 years of age.

**Posology and method of administration** - Opzelura should be initiated and supervised by physicians with experience in the diagnosis and treatment of nonsegmental vitiligo.

**Posology: Adults** - The recommended dose is a thin layer of cream applied twice daily to the depigmented skin areas up to a maximum of 10% of body surface area (BSA), with a minimum of 8 hours between two applications of ruxolitinib cream. 10% BSA represents an area as large as 10 times the palm of one hand with the 5 fingers. Ruxolitinib cream should be used at the smallest skin area necessary. No more than two tubes of 100 grams a month should be used.

Satisfactory repigmentation may require treatment beyond 24 weeks. If there is less than 25% repigmentation in treated areas at week 52, treatment discontinuation should be considered. Once satisfactory repigmentation is achieved, treatment in those areas can be stopped. If depigmentation recurs after treatment discontinuation, therapy can be reinitiated on the affected areas. There is no need to consider tapering therapy.

**Special populations**

**Hepatic impairment** - No studies with ruxolitinib cream have been performed in patients with hepatic impairment. However, due to limited systemic exposure, dose adjustment is not necessary in patients with hepatic impairment.

**Renal impairment** - No studies with ruxolitinib cream have been performed in patients with renal impairment. However, due to limited systemic exposure, dose adjustment is not necessary in patients with renal impairment. As a precautionary measure, ruxolitinib cream should not be used by patients with end stage renal disease, due to lack of data regarding the safety.

**Elderly** - A limited number of patients aged 65 years and above have been enrolled in the clinical studies with Opzelura in vitiligo to determine whether they respond differently from younger subjects (see section 5.1). No dose adjustment is required in patients aged 65 years and above.

**Paediatric population** - For adolescents (12-17 years) the posology is the same as for adults.

The safety and efficacy of ruxolitinib cream in children below 12 years of age have not been established. No data are available.

**Method of administration:** The cream is for cutaneous use only. Avoid washing treated skin for at least 2 hours after application of ruxolitinib cream.

The cream should not be applied to the lips to avoid its ingestion. Patients should be instructed to wash their hands after applying the cream, unless it is their hands that are being treated. If someone else applies the cream to the patient, they should wash their hands after application.

**Contraindications** - Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Pregnancy and breastfeeding (see section 4.6).

**Undesirable effects**

**Summary of the safety profile:** Safety was primarily evaluated in the pivotal studies, for up to one year. In the long-term extension study (see section 5.1), safety up to 2 years was consistent with the profile reported in the pivotal studies. The most common adverse reaction is application site acne (5.8%).

**List of adverse reactions:** Adverse reactions are ranked under headings of frequency, with the most frequent first, using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data). Common: Application site acne.

**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: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

**Marketing Authorisation Holder** - Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuveweg 25, 1105 BP Amsterdam, Netherlands

**Marketing Authorisation Numbers** - EU/1/23/1726/001: Opzelura 15 mg/g Cream Cutaneous use tube (alu) 100 g. EU/1/23/1726/002: Opzelura 15 mg/g Cream Cutaneous use tube (laminate) 100 g

**General classification for supply** - On medical prescription.

**Date of revision on the text** – 19 October 2023

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

## Lors de l'édition 2023 du congrès annuel de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO), un symposium commandité par Gedeon Richter a inclus une synthèse scientifique portant sur les œstrogènes et, en particulier, sur l'hormone naturelle qu'est l'estétrol.

Le professeur Mitchel Creinin, de l'université de Californie, a donné un bref aperçu de l'évolution de l'utilisation des œstrogènes dans les contraceptifs hormonaux. La famille des œstrogènes comprend les quatre œstrogènes naturels que sont l'estrone (E<sub>1</sub>), le 17β-estradiol (E<sub>2</sub>), l'estriol (E<sub>3</sub>) et l'estétrol (E<sub>4</sub>), auxquels s'ajoute l'œstrogène synthétique éthinyloestradiol (EE)<sup>1,2</sup>. Depuis 1960, l'œstrogène le plus couramment utilisé dans les pilules combinées est l'EE<sup>2,3</sup>. Cependant, son introduction a rapidement généré des inquiétudes concernant le risque de thromboembolie veineuse (TEV), de sorte que la dose d'EE a été réduite au fil du temps<sup>2,3</sup>. Le professeur Creinin a établi que, depuis la première pilule combinée, aucune amélioration significative n'a été apportée en ce qui concerne le composant œstrogénique. Le développement récent de l'œstrogène naturel E<sub>4</sub> semble maintenant changer la donne à cet égard<sup>4</sup>.

### L'estétrol possède un mécanisme d'action différent<sup>4</sup>

Le professeur Jean-Michel Foidart a souligné que les récepteurs d'œstrogènes sont les plus anciens récepteurs de stéroïdes, remontant à des millions d'années dans l'évolution biologique<sup>6</sup>. Cela contribue à expliquer pourquoi ces récepteurs sont présents dans presque tous les types de cellules et dans tous les tissus, tels que le cerveau, les seins, la peau et le foie, en plus du système urogénital. L'E<sub>4</sub> est un œstrogène unique, spécifiquement humain, qui est exclusivement produit pendant la grossesse par le foie du fœtus et qui s'observe à raison de fortes concentrations dans le plasma fœtal. Contrairement à d'autres œstrogènes, tels que l'EE et l'E<sub>2</sub>, l'E<sub>4</sub> a une action plus sélective. Alors que d'autres œstrogènes activent le récepteur membranaire alpha des œstrogènes (ERα), l'E<sub>4</sub> bloque le récepteur membranaire en fonction du tissu<sup>7</sup>. Cette sélectivité tissulaire de l'E<sub>4</sub> se traduit par un faible impact sur les tissus hépatiques et mammaires<sup>1</sup>. Une autre différence importante est que, contrairement aux autres œstrogènes, l'E<sub>4</sub> n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, ce qui réduit la probabilité d'une interaction médicamenteuse. L'EE, en revanche, inhibe plusieurs enzymes du cytochrome P450 et est un inducteur potentiel du CYP2A6. En tant que tel, l'EE peut affecter le métabolisme et la concentration de nombreux médicaments<sup>5</sup>. Il importe aussi de noter que l'E<sub>4</sub> est un produit final du métabolisme des œstrogènes. Par conséquent, l'E<sub>4</sub> n'est pas reconverti en un autre œstrogène, comme c'est le cas pour les autres œstrogènes. L'E<sub>2</sub>, par exemple, est converti en E<sub>1</sub>, dont le profil est fortement procoagulant. L'E<sub>4</sub> n'est pas non plus converti en d'autres métabolites actifs, dont certains sont connus pour être cancérigènes. Compte tenu de son faible impact sur le foie, l'E<sub>4</sub> affecte également beaucoup moins les paramètres de coagulation, qui jouent un rôle important dans le risque accru de TEV (thromboembolies veineuses) associé aux pilules combinées<sup>1</sup>. Le professeur Foidart a conclu que l'E<sub>4</sub> a un mécanisme d'action plus sélectif que les autres œstrogènes, avec un faible impact sur le tissu mammaire et le foie, ainsi que sur les facteurs hémostatiques, l'angiotensinogène et les protéines de transport<sup>1</sup>.

### Importance clinique du mécanisme d'action différent de l'estétrol

Selon le professeur Creinin, l'importance clinique du mécanisme d'action différent de l'E<sub>4</sub> par rapport à l'EE ressort clairement des résultats de l'étude de phase<sup>2</sup>. Comme il l'a souligné, le caractère unique de cette étude réside dans le fait que, pour la première fois, différents composants œstrogéniques ont été évalués en association avec un même progestatif<sup>8,9</sup>. Ces résultats ont montré un impact différent sur le foie, étant donné les différences significatives entre l'association E<sub>4</sub>/DRSP (drospirénone) et l'association EE/DRSP en termes d'effet sur les paramètres endocriniens et métaboliques. L'E<sub>4</sub>/DRSP a eu un impact significativement plus faible sur les protéines produites par le foie telles que la globuline liant le cortisol (CBG, cortisol-binding globulin), la SHBG (Globuline liant les hormones sexuelles), l'angiotensinogène et la protéine C (Figure 1)<sup>8</sup>, effet d'origine œstrogénique. L'E<sub>4</sub>/DRSP a également un impact bénéfique sur la rétention de sel et d'eau, non seulement en raison de l'action de la DRSP mais aussi parce que l'E<sub>4</sub> est le seul œstrogène qui ne stimule pas la rétention d'eau. L'étude de phase 2 a également montré que l'effet sur divers paramètres hémostatiques était plus faible avec l'E<sub>4</sub>/DRSP qu'avec l'EE/DRSP, et similaire ou même plus faible qu'avec l'association éthinyloestradiol/lévonorgestrel (EE/LNG), considérée comme la pilule combinée présentant le plus faible risque de thrombose<sup>9</sup>. L'importance du composant œstrogénique est également démontrée par l'impact nettement plus faible de l'E<sub>4</sub>/DRSP sur les protéines anticoagulantes comparativement à l'EE/DRSP (Figure 2). Cela se traduit également par un impact plus faible de l'E<sub>4</sub>/DRSP par rapport à l'EE/DRSP et l'EE/LNG sur la résistance à la protéine C activée (Pca) basée sur potentiel de thrombine endogène (PTE), qui constitue un marqueur biologique prédictif important du risque de TEV. Un modèle mathématique basé sur ces valeurs prédit et suggère que le risque de TEV pourrait être plus faible avec l'association E<sub>4</sub>/DRSP qu'avec d'autres pilules combinées<sup>10</sup>.

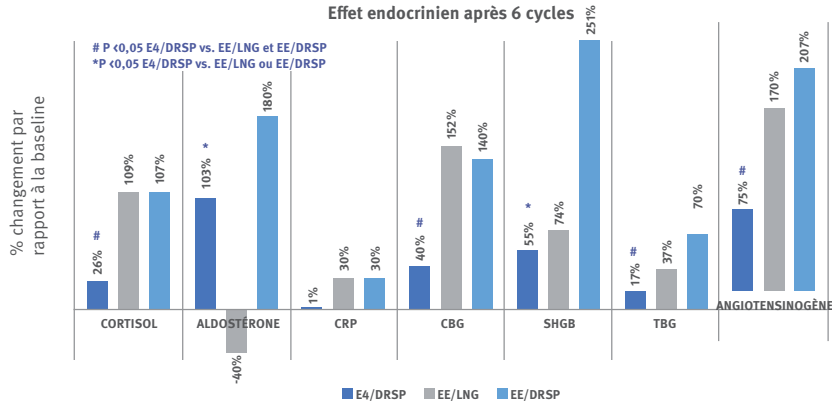
L'efficacité et la sécurité de l'E<sub>4</sub>/DRSP ont été étudiées dans deux grandes études de phase 3 de conception similaire mais menées auprès de populations de patientes différentes (UE/Russie et États-Unis/Canada)<sup>11,12</sup>. Les deux études ont montré une grande efficacité contraceptive avec un schéma de saignement régulier et prévisible. Dans l'ensemble, les études de phase 3 ont montré un profil de tolérance et de sécurité favorable. Le nombre de femmes incluses ayant dû arrêter l'étude en raison d'effets indésirables a été très faible. La raison la plus fréquente de l'arrêt était la survenue de saignements irréguliers (2,8 % des participantes) ; pour toutes les autres raisons, la fréquence s'est limitée à < 1 %<sup>13</sup>. Dans les deux études, l'impact sur le profil lipidique a également été neutre<sup>11,12</sup>. Sur base des études cliniques, le risque calculé de TEV semble être de 3,66/10 000 femmes pour l'E<sub>4</sub>/DRSP<sup>10</sup>. Dans le cadre du risque estimé de TEV qui se situe entre 3 et 9/10 000 pour les pilules combinées en général (tableau 1), ce chiffre pour l'E<sub>4</sub>/DRSP se situe donc dans la partie inférieure de l'intervalle de risque, ce qui est très prometteur et reflète son profil pharmacologique<sup>15</sup>. Quant à savoir si ces résultats seront confirmés dans le cadre d'une utilisation à grande échelle, cela sera déterminé dans l'étude prospective de phase 4 actuellement en cours.

Le professeur Creinin conclut que l'association E<sub>4</sub>/DRSP est très efficace, qu'elle permet d'obtenir un schéma de saignement prévisible avec un bon contrôle du cycle, qu'elle est bien tolérée et que son profil de sécurité est favorable<sup>4</sup>.



Figure 1 :

Effet de l'E4/DRSP sur divers facteurs endocriniens par rapport à l'EE/LNG et à l'EE/DRSP<sup>8</sup>

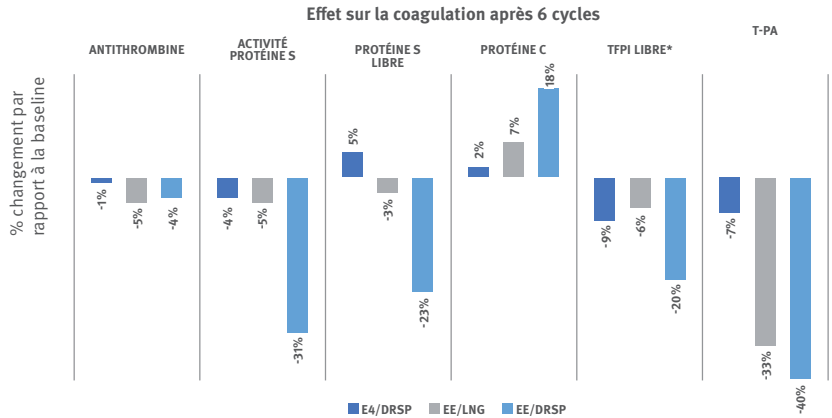


CRP: C-reactive protein; CBG: cortisol binding globulin; SHBG: sex hormone binding globulin; TBG: thyroxin binding globulin



Figure 2 :

Effet de l'E4/DRSP sur les protéines anticoagulantes par rapport à l'EE/LNG et à l'EE/DRSP<sup>8,9</sup>



\* Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire



Tableau :

Risque de TEV chez les femmes dans différentes circonstances, entre autres en cas d'utilisation de pilules combinées<sup>14,15</sup>

	Risque de TEV / 10,000 années- femmes
Pas de pilule combinée, pas enceinte	1 à 6
Pilulé combinée	3 à 9
Enceinte	5 à 20
Post-partum (12 premières semaines)	40 à 65

« L'incidence annuelle estimée de TEV sur la base de l'ensemble du programme d'essais cliniques E4/DRSP (toutes les études de phase 2 et de phase 3) est de 3,66/10 000 années-femmes » <sup>14</sup>

Références :

- Gérard C, et al. Drugs R D. 2023 Jun;23(2):77-92.
- Szarewski A et al, J Fam Plan Repro'd Health Care 2010; 36 (4): 231-38
- Mawet M. et al, EGO European Gynecology and Obstetrics (2021); 2021;01:013-021
- Gemzell-Danielsson K, et al Eur. J. Contraception & Reproductive Health Care 2022, 27:5, 373-383
- Zhang H et al, Clinical pharmacokinetics 2007, 46 :133-157
- Arnal JF et al. Physiol Rev. 2017 Jul 1;97(3):1045-1087
- Gérard C et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022 Feb;15(2):121-137
- Klipping C et al. Contraception. 2021 Apr;103(4):213-221
- Douxflis J et al. Contraception. 2020 Dec;102(6):396-402
- 1Morimont L et al. Thromb Res. 2020 Sep;193:221-223
- 1Gemzell-Danielsson K et al. BJOG. 2022 Jan;129(1):63-71
- 1Creinin MD et al. Contraception. 2021 Sep;104(3):222-228
- Archer DF et al. J Clin Med. 2022 Aug 8;11(15):4634
- Chen MJ et al. Contraception. 2022 Dec;116:44-50
- Nextellis FDA prescribing information : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=c5270073-d083-4109-ae4b-156986175e0a>

Dernière date de consultation: février 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®

drosipirone 3 mg + estérol 14,2 mg



### 1<sup>ère</sup> contraception orale avec estérol

Pour plus d'informations  
sur Drovelis®

▼ 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 drosipirone et de l'estérol monohydraté équivalent à 14,2 mg d'estérol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. **Exipient 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 indiquent 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 de 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 21<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> 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 la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux **conduites à tenir en cas d'oubli de comprimés actifs**: 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 le 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'oubli 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-hypophysaire-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 fertilité 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 prise de ses 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. 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 femme a également été conseillée à la fin de l'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 si elle n'a pas pris de comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, elle 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 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) 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 « spotting » 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 habituelle 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'interruption est courte, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des « spotting » 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'estérol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylœstradiol 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 [TEVP] 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 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 prodrômes (p. ex., angine de poitrine)); Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodrômes (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). Maladies inflammatoires par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connus ou suspects. Hématomes 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 la nausée (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 (≥ 1/1000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10000 à < 1/1000). Les effets indésirables fréquents/anormaux et troubles de l'humeur<sup>(1)</sup>, trouble de la libido, céphalées, douleur abdominale, nausées, acné, douleur mammaire, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, œdème et fluctuation du poids. Les effets indésirables peu fréquents/infection fongique, infection vaginale, infection des voies urinaires, trouble de l'appétit, troubles<sup>(2)</sup>, trouble anxiété<sup>(3)</sup>, insomnie, trouble affectif<sup>(4)</sup>, stress, migraine, sensation vertigineuse, parosmésie, somnolence, bouffée de chaleur, distension abdominale, vomissements, diarrhée, apnée, hyperhidrose<sup>(5)</sup>, affections cutanées<sup>(6)</sup>, dorsalgie, hémorragie de privation anormale<sup>(7)</sup>, gonflement mammaire, trouble vulvovaginal<sup>(8)</sup>, pertes vaginales, syndrome prémenstruel, syndrome de sein<sup>(9)</sup>, spasme utérin, hémorragie utérine, ménorragie, dyspareunie, fatigue, œdème, douleur thoracique, sensation d'état anormal, augmentation des entanes hépatiques et anormalité des lipides (ou dyslipidémie). Les effets indésirables rares: mastite, fibroadénome du sein, hypersensibilité vaginale, hyperkaliémie, rétention d'eau, nervosité, amnésie, déficit visuel, vision trouble, sécheresse oculaire, vertige, hypertension, thrombose veineuse, thrombophtébie, hypotension, varice, reflux gastro-œsophagien, colic, trouble de la motilité gastro-intestinale, constipation, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, gonflement des lèvres, dermatite<sup>(10)</sup>, trouble pigmentaire<sup>(11)</sup>, hirsutisme, séborrhée, prurit, gonflement du visage, urticaire, altération de la couleur cutanée, contractures musculaires, gêne dans un membre, tumeur/fistule articulaire, douleur dans les extrémités, œdème, spasmes vésicaux, odeur d'urine anormale, grossesse extra-utérine, kyste de foveole, troubles de la lactation, trouble endométriel, métrorragies fonctionnelles, douleur pelvienne, affection du mamelon, altération de la couleur du sein, saignement pendant les rapports sexuels, malaise<sup>(12)</sup>, douleur, hyperthermie, augmentation de la pression artérielle, exploration fonctionnelle rénale anormale, augmentation du taux de sang de potassium, augmentation du taux de sang de glucose, diminution de l'hémoglobine, diminution de la ferritine sérique et présence de sang dans les urines<sup>(13)</sup>. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: La Belgique: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet: [www.notifieursnetefindesirables.be](http://www.notifieursnetefindesirables.be); e-mail: [adr@afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **TITULAIRE DE LAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Gedeon Richter Plc., Gyomrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/21/1547/001-004. **STATUT LEGAL 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.

