

Semper

LUXEMBOURG

RECHERCHE

Diabète de type 1:
l'IA ouvre de nouvelles pistes

Digitalisation

Vers une santé connectée:
DSP et CVE

CAS CLINIQUE

Un beau cas
de syndrome
de Wermer

CONGRESS



Congrès Francophone
d'Allergologie (CFA)
Interview du Pr Joana Vitte
(CHU de Reims)

SAVE THE DATE
Journée de la Recherche
Médicale et Translationnelle
CHL - 16 octobre 2024

URGENCES

Douleurs de jambe

CARDIOLOGIE

Pr Thibaud Damy: un pionnier
de l'amylose cardiaque

Gynoflor[®]

Fluomizin[®]



GEDEON RICHTER
Health is our mission

Pourquoi le choix de l'œstrogène est-il important dans la contraception hormonale?

À la fin de l'année 2023, le symposium de la European Society of Gynecology Congress (Amsterdam), parrainé par Gedeon Richter, s'est penché sur les bénéfices de l'œstrogène naturel estétrol dans la contraception hormonale.

Le rôle des œstrogènes dans la pilule contraceptive hormonale combinée

Dès lors, le Prof. Kristina Gemzell-Danielsson (Institut Karolinska de Stockholm, Suède) a souligné que l'œstrogène constitue une hormone essentielle qui influence la plupart des organes, notamment le cerveau, la circulation sanguine, les intestins et la peau. Dans la contraception hormonale, les œstrogènes sont essentiels pour assurer la régulation du cycle menstruel et un schéma de saignements normal, deux éléments cruciaux pour l'observance du traitement. En outre, ils préviennent les symptômes hypo-œstrogéniques tels que la sécheresse vaginale, assurent le maintien d'une bonne santé sexuelle et d'une masse osseuse saine, tout en contribuant à inhiber l'ovulation. Dans le cadre de la recherche d'œstrogènes plus sûrs (que l'éthinylestradiol [EE] synthétique), l'utilisation d'œstrogènes naturels a fait l'objet de recherches. Depuis peu, nous disposons d'une pilule contraceptive combinée à base d'estétrol naturel (E₄), dont le mécanisme d'action est très différent de celui de l'EE et de l'œstradiol (E₂). Le Prof. Gemzell-Danielsson a donc conclu que la pilule E₄/DRSP permet de maintenir l'effet positif des œstrogènes (en termes d'observance, d'efficacité et de bénéfices de santé supplémentaires), tandis que les données de la recherche indiquent que cette pilule est sûre.¹⁶ Selon elle, le moment est donc venu de revoir les recommandations cliniques sur l'utilisation de la contraception hormonale.

Choix de l'œstrogène dans la contraception orale

Le Dr Franca Fruzzetti (Centre clinique San Rossore, Pise, Italie) a examiné les œstrogènes dans le contexte de la contraception orale combinée. Dans la pratique clinique actuelle, le choix se fait entre l'EE synthétique et l'E₂ ou l'E₄ naturel. Il est important de noter que l'EE est largement métabolisé dans le foie et exerce un effet important sur plusieurs marqueurs métaboliques, tels que la SHBG, l'angiotensinogène et les facteurs de coagulation. Quant à l'E₂, son effet métabolique est moins important mais sa biodisponibilité est faible et il est rapidement converti en œstrone (E₁), un œstrogène plus faible, ce qui donne lieu à une instabilité endométriale. Dans la pratique clinique, les pilules combinées à base d'E₂ s'avèrent être associées à un schéma de saignement sous-optimal¹. Dans les études de phase 3, le pourcentage de patientes interrompant une pilule à base d'E₂ en raison de saignements variait entre 15 et 28 %, contre 5 % pour l'EE²⁻³. Le mécanisme d'action de l'E₄ est très différent de celui des œstrogènes mentionnés plus haut. Il assure une protection vasculaire et a un faible impact sur le tissu hépatique et mammaire⁴. L'E₄ ne possède pas de métabolites actifs et il n'y a pas d'interférence significative avec le cytochrome P 450, ce qui se traduit par un faible risque d'interactions médicamenteuses⁵. Contrairement à d'autres œstrogènes, l'E₄ n'est pas non plus converti en E₂, E₁ ou E₃ (estriol) ; il en résulte moins d'effets pro-coagulants et une plus grande stabilité endométriale⁴. Les études cliniques de phase 3 menées avec l'estétrol et la drospirénone (E₄/DRSP) ont mis en évidence un contrôle favorable du cycle avec un profil de saignement prévu chez ~90 % des femmes¹. Dans l'étude de phase 3, le nombre d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement était très faible, à savoir seulement 2,8 % d'arrêts dus à des saignements irréguliers⁵. Le Dr Fruzzetti conclut que lors du choix d'une pilule contraceptive, il est important de tenir compte du type d'œstrogène en raison de l'impact potentiel sur le corps de la femme.

Quel est le profil métabolique des œstrogènes dans la contraception orale combinée?

Les femmes ont aujourd'hui moins d'enfants que dans le passé, ce qui implique une utilisation de la contraception sur de plus longues périodes. Dès lors, le Professeur Piltonen (Université d'Oulu, Finlande) souligne l'importance d'une réflexion à long terme lors de la prescription d'une contraception orale, même chez les femmes jeunes. Au sein de l'UE, les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de décès chez la femme⁶. Il a été démontré que les contraceptifs oraux combinés (associations à base d'EE) augmentent le risque de maladie cardiovasculaire chez les femmes jeunes^{7,8}. Or, changer la voie d'administration (orale, transdermique ou vaginale) n'a pas permis de modifier les effets métaboliques indésirables de l'EE⁹. En revanche, le passage à un œstrogène naturel possède des effets bénéfiques. Une étude récente a ainsi démontré que les pilules combinées contenant de l'EE induisaient une modification nettement plus importante du protéome que les pilules contenant un œstrogène naturel (E₂)¹⁰. Le changement le plus important a été observé au niveau des protéines impliquées dans la coagulation, l'inflammation, le métabolisme et la régulation de la pression artérielle¹⁰. Des études portant sur la nouvelle pilule combinée E₄/DRSP ont démontré qu'elle avait un impact significativement plus faible sur les paramètres métaboliques (tels que les lipides), les marqueurs de la coagulation et les protéines hépatiques, par rapport aux pilules combinées à base d'EE (EE/LNG, EE/DRSP) (figure 1)¹¹.

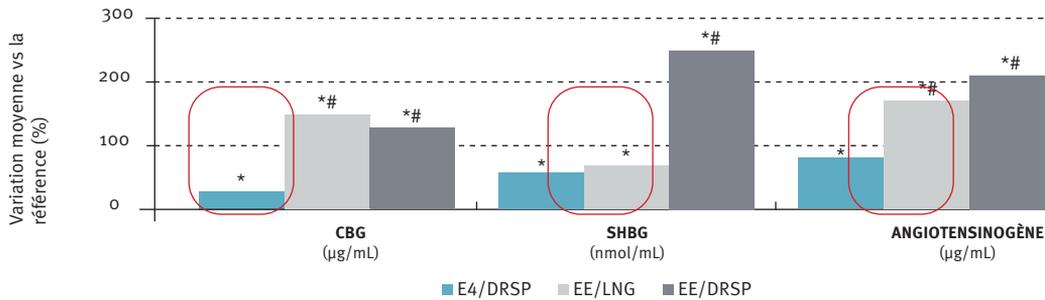
Quel impact a le choix des œstrogènes sur le risque de TEV?

Le Prof. Dr Douxfils (Université de Namur, Belgique) souligne tout d'abord que le tableau bien connu des risques de TEV associés aux pilules combinées, établi par l'EMA il y a environ 10 ans, repose sur des données d'études portant uniquement sur des pilules contenant de l'EE¹². Toutefois, il est important de noter que les œstrogènes naturels (E₂/E₄) ont un impact plus faible sur le foie que l'EE et, par conséquent, sur les paramètres hémostatiques. L'EMA recommande la réalisation d'un certain nombre de tests hémostatiques lors du développement de nouveaux contraceptifs hormonaux, y compris la résistance à l'APC basée sur l'ETP¹³. à cet effet, le laboratoire du Prof. Le Dr Douxfils a mis au point le test « normalized activated protein C sensitivity ratio » (test nAPCsr). Les résultats de ce test nAPCsr sur les différentes combinaisons de pilules ont été associés à leur risque de TEV sur la base de l'étude Cochrane. Une forte corrélation a été identifiée entre le score nAPCsr et le risque de TEV dans la pratique clinique (figure 2)^{14,15,16}. Cette corrélation s'est également avérée en mesure de prédire le risque réel de TEV avec EE/DNG et E₂/NOMAC, tel qu'il ressort des études d'observation (figure 2). Sur la base de l'étude de phase 3, une incidence de TEV de 3,7/10 000 femmes par an peut être calculée pour E₄/DRSP, tandis que l'incidence estimée sur la base du modèle nAPCsr est de 3,8/10 000 femmes par an¹⁴. Ce chiffre s'avère inférieur à l'incidence associée à d'autres pilules contraceptives combinées, notamment la pilule EE/LNG. Afin d'étudier plus en profondeur le risque de TEV, une étude observationnelle de grande envergure est actuellement en cours avec E₄/DRSP. Dès lors, Le Prof. Dr Douxfils estime toutefois qu'à l'avenir, le test nAPCsr devrait être suffisant pour caractériser le risque de TEV des contraceptifs hormonaux. Le Prof. Dr Douxfils conclut que le choix des œstrogènes est un élément important lorsqu'on considère le risque de TEV. Selon lui, il est temps de revoir les recommandations et la classification des différentes pilules contraceptives combinées en tenant compte des dernières données scientifiques disponibles.



Figure 1:

Évolution des protéines hépatiques, par rapport à la référence, après 6 cycles de traitement par E4/DRSP, EE/LNG ou EE/DRSP¹.



* Différence vs la référence, $p < 0,05$

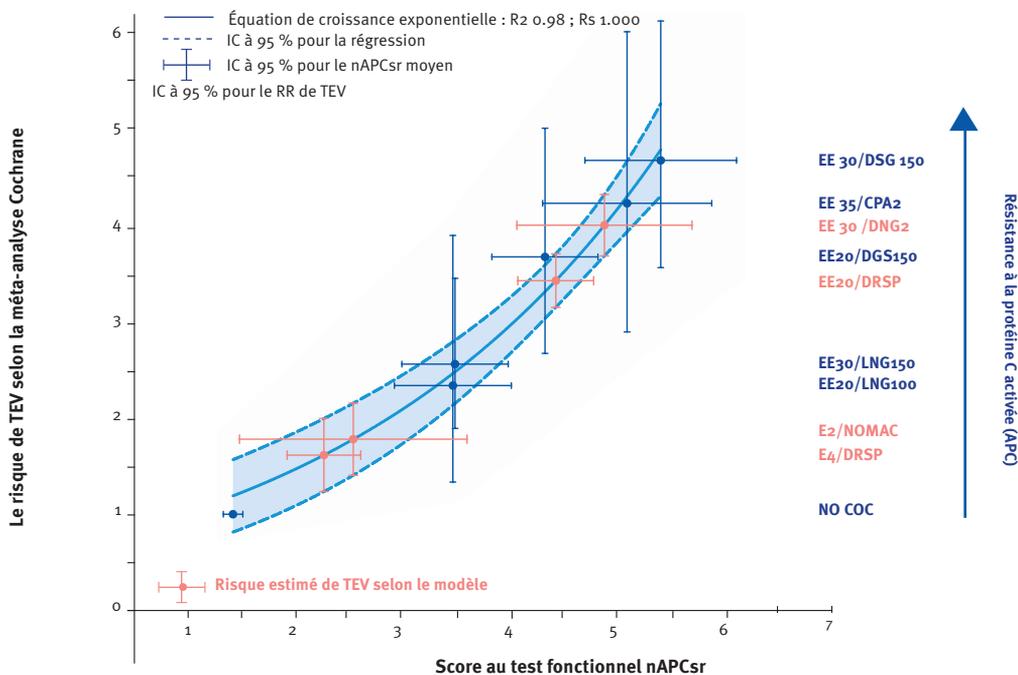
Différence vs traitement par E4/DRSP, $p < 0,05$

Figure adaptée de Klipping C et al. Contraception. 2021 Apr;103(4):213-221



Figure 2 :

Risque de TEV selon le test d'hémostase fonctionnel (nAPCsr)



SHBG: sex hormone binding globulin (globuline fixant les hormones sexuelles); EMA: Agence européenne des médicaments; CBG: cortisol binding globulin; TEV: thrombo-embolie veineuse;

NOMAC: acétate de nomégesterol; IC: intervalle de confiance; COC: contraceptif oral combiné; DSG: désogestrel; LNG: lévonorgestrel; EE: éthinylestradiol; DRSP: drospirénone; DNG: diénoGEST; nAPCsr: normalised APC sensitivity ratio (rapport de sensibilité normalisé à l'APC)

Références:

1. Archer DF et al. J Clin Med. 2022 Aug 8;11(15):4634
2. Fruzzetti F et al. Int J Womens Health. 2016 Sep 15;8:477-487
3. Fruzzetti F et al. J Contracept. 2019 May 10;10:1-6
4. Fruzzetti F et al. J Clin Med. 2021 Nov 29;10(23):5625
5. Chen MJ et al. Contraception. 2022 Dec;116:44-50
6. <https://eurohealth.ie/women-and-cardiovascular-disease/>
7. Okoth K et al. BMJ. 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: BMJ. 2020 Oct 14;371:m3963.
8. Roach REJ et al. Cochrane Database Syst Rev 2015;(8):CD011054.
9. Piltonen T et al. Hum Reprod. 2012 Oct;27(10):3046-56
10. Kangasniemi MH et al. Hum Reprod. 2023 Jan 5;38(1):89-102
11. Klipping C et al. Contraception. 2021 Apr;103(4):213-221
12. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/combined-hormonal-contraceptives>
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-steroid-contraceptives-women_en.pdf
14. de Bastos M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3;2014(3):CD010813
15. Morimont L et al. Thromb Res. 2020 Sep;193:221-223
16. Gemzell-Danielsson K, et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2022 Jul 21:1-11.



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



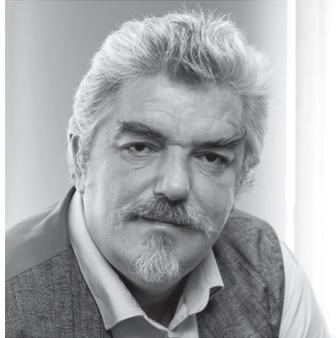
1^{ère} contraception orale avec estérol

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'est-à-dire, 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^{ème} et le 28^{ème} 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 passer la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux jours de comprimés actifs roses: Si l'est écoulé moins de 24 heures depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si l'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 après les deux règles de base suivantes: 1. L'intervalle de comprimés sans hormones commandé 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 ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. 1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés roses actifs. Les 4 comprimés placebo blancs de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés roses actifs de la deuxième plaquette mais des métrorragies ou «spottings» sont possibles pendant la prise des comprimés roses actifs. 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés roses actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors prendre les comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, incluant les jours d'oubli de prise de comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante. Si la femme a également plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux:** En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex., des vomissements ou une diarrhée), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires. Si les vomissements surviennent dans les 4 heures après la prise d'un comprimé rose actif, un autre comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé rose actif doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) rose(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette. **Comment décaler ou retarder les règles:** Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Drovelis sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs roses de la seconde plaquette. Pendant cette période, des métrorragies ou des «spottings» peuvent survenir. La prise normale de Drovelis recommence ensuite après la prise des comprimés placebo. Pour décaler l'arrivée de ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel elle est 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'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des «spottings» pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). **Populations particulières: Personnes âgées:** Drovelis n'est pas indiqué après la ménopause. **Insuffisance rénale:** Drovelis n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** Aucune étude clinique sur Drovelis n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. **Population pédiatrique:** Drovelis est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Drovelis chez les adolescentes âgées de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour les CHC contenant de l'éthynylstradiol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthynylstradiol 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]); Prédiposition 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 antithrombin 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 prodromes (p. ex., angine de poitrine); Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]); Prédiposition 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 symptôme vasculaire, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéinémie sévère, Prédiposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle; Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Malinéfiliés par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connus ou suspects. Saignements vaginaux non diagnostiqués. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Résumé du profil de sécurité: Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Drovelis sont des métrorragies (4,3 %), des céphalées (3,2 %), des hémorragies vaginales (2,7 %) et du 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; trouble de la libido, céphalées, douleur abdominale, nausées, acné, douleur mammaire, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, métrorragie et fluctuation du poids. Les effets indésirables peu fréquents/infectieux: infection fongique, infection vaginale, infection des voies urinaires, trouble de l'appétit, dysménorrhée, trouble anxieux⁽¹⁾, insomnie, trouble affectif⁽²⁾, stress, migraine, sensation vertigineuse, parosmésie, somnolence, bouffée de chaleur, distension abdominale, vomissements, diarrhée, ataxie, hyperhidrose⁽³⁾, affections cutanées⁽⁴⁾, dorsalgie, hémorragie de privation anormale⁽⁵⁾, gonflement mammaire, trouble vulvovaginal⁽⁶⁾, pertes vaginales, syndrome prémenstruel⁽⁷⁾, stress, migraine, spasmes utérins, hémorragie utérine, ménorrhée, dyspareunie, fatigue, œdème, douleur thoracique, sensation d'état anormal, augmentation des enzymes hépatiques et anormalité des lipides (ou dyslipidémie). Les effets indésirables rares: mastite, fibroadénome du sein, hypersensibilité, hyperkaliémie, rétention d'eau, nervosité, amnésie, déficit visuel, vision trouble, sécheresse oculaire, vertige, hypertension, thrombose veineuse, thrombophlébite, hypertension, varice, reflux gastro-œsophagien, colic, trouble de la motilité gastro-intestinale, constipation, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, gonflement des lèvres, dématte⁽⁸⁾, trouble pigmentaire⁽⁹⁾, hisuisme, séborrhée, prurit, gonflement du visage, urticaire, altération de la couleur cutanée, contractures musculaires, gêne dans un membre, tumeur/fistule articulaire, douleur dans les extrémités, spasme vésical, 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⁽¹⁰⁾, douleur, hyperthermie, augmentation de la pression artérielle, exploration fonctionnelle rénale anormale, augmentation du taux sanguin 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⁽¹¹⁾ y compris labilité affective, colère, humeur euphorique, irritabilité, altération de l'humeur et sautes d'humeur. ⁽¹²⁾ y compris humeur dépressive, symptôme de sang de lottium et dépression. ⁽¹³⁾ y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. ⁽¹⁴⁾ y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. ⁽¹⁵⁾ y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. ⁽¹⁶⁾ y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. ⁽¹⁷⁾ y compris dermatite et eczéma. ⁽¹⁸⁾ y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. ⁽¹⁹⁾ y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. ⁽²⁰⁾ y compris odeur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. ⁽²¹⁾ y compris masse du sein et malodie fibroscytique du sein. ⁽²²⁾ y compris malaise et diminution de la performance. **Description de certains effets indésirables particuliers:** Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC: Troubles thrombo-emboliques veineux; Troubles thrombo-emboliques artériels; Hypertension; Tumeurs hépatiques; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, hérispés gastromotric, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictere cholastique; Chloasma; La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique. Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. **Interactions:** Les hémorragies utérines ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. **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.notifieursnetindesirables.be; e-mail: adr@afmps.be. Le Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE LAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/21/1547/001-004. **STATUT 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, ER, Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden.



Edito



Une poussée avant l'été

Las! Voici qu'elle taraude à nouveau cette sournoise pathologie.

La privation de sommeil menace.

Pourtant, il y a matière à commenter.

Avec enthousiasme, lorsque l'on revient d'une brillante présentation du CAPAT, le Cercle des Associations de Patients, auquel sa présidente Shirley Feider insuffle l'énergie dont elle fit déjà bénéficier ALAN et les personnes touchées par une maladie rare.

Avec un vif intérêt aussi, en prenant la ferme résolution d'aborder dans nos prochains numéros toutes les ouvertures qu'apporte l'Observatoire national de la santé pour le pays, ou encore le virage attendu vers la santé digitale. Saluons ainsi IML d'avoir proposé ces trois sujets à l'occasion de son événement annuel. Nous y reviendrons.

Avec une pointe de méfiance encore, lorsque l'actualité distille à l'envi le concept de «dictature à la romaine». Non, nous ne sommes pas dans l'Antiquité. Mais bien en Gaule, car c'est ainsi que les constitutionnalistes désignent la botte secrète dont il se susurre que le président Macron pourrait faire usage pour s'accorder les pleins pouvoirs à l'issue des législatives*.

Avec une immense lassitude, enfin, en constatant incrédule que le Dr Albrecht** semble filer tout droit vers le renouvellement de ses fonctions. On aimerait une élection... mais sus aux idées saugrenues voyons! Élire une fonction essentielle, vous n'y pensez pas.

De l'enthousiasme à la lassitude, le mal s'en est allé***. Cela ne m'empêche pas pour autant de vous souhaiter d'excellentes vacances, et de vous donner rendez-vous au mois de septembre.

Dr Eric Mertens

* Et de s'interroger sur le régime de nos voisins du sud à l'heure où vous lirez ces lignes.

** Plus connue sous son nom d'alliance et par son prénom d'Ursula.

*** La leucosélophobie, une maladie professionnelle trop peu décrite.



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



DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

La référence contre la douleur et la fièvre

Une gamme complètement adaptée à tous

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

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



COMPRIMÉ EFFERVESENT



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

20 MIN²



COMPRIMÉ SEC



Développé pour une prise facile
Comprimé fin et pelliculé

45 MIN²



GRANULÉS EN SACHET



Nouveau goût fruits rouges
Prise sans eau
Facile à emporter

30-60 MIN³

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 par 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 : Hypersensibilité¹ ; Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique [dont hypotension]¹, Choc anaphylactique¹, Angioedème [œdème de Quincke]¹. **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 flucloxacilline est associée au paracétamol³. **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 : Rash¹, Purpura¹, Urticaire¹, Erythème¹ ; Très rare : Réactions cutanées graves¹ ; Fréquence indéterminée : Eruption médicamenteuse fixe¹. La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. ³Expérience après commercialisation : généralement en présence de facteurs de risque. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA, 3 rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison, France. **Représentant local :** UPSA Belgium SA/NV, Boulevard Louis 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.



UPSA votre partenaire de confiance

Sommaire



11

SAVE THE DATE

Journée de la Recherche Médicale et Translationnelle – JRMT
EDITION 2024



12

MEETING

Pr Thibaud Damy:

Un pionnier de la prise en charge de l'amylose cardiaque



14

CONGRESS

L'allergie évolue au fil des âges de la vie et... de la planète

- Interview du Pr Joana Vitte, allergologue au CHU de Reims et vice-présidente de la Société Française d'Allergologie
Demain, tous allergiques ?
- Les conjonctivites allergiques en pédiatrie
- Quoi de neuf en anaphylaxie ?
- Polyposes naso-sinusiennes: de quoi parlons-nous ?
- Asthme chez l'enfant de 6 à 12 ans: le point sur les recommandations



26

URGENCES

Douleurs de jambe:
trois urgences et treize diagnostics

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.

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.

Wasabee
Health Solution



dsb.lu/wasabee

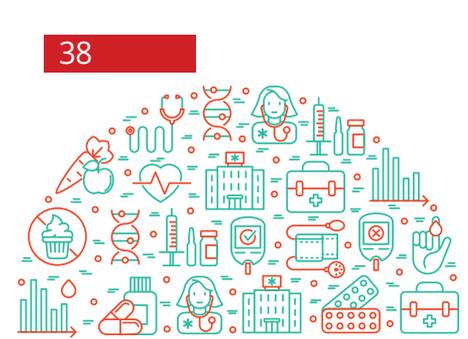
Sommaire



31

CAS CLINIQUE

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)
ou syndrome de Wermer



38

RECHERCHE

Diabète de type 1:
l'IA ouvre de nouvelles pistes
pour des soins personnalisés



40

DIGITALISATION

Vers une santé connectée:
comment le Dossier de Soins
Partagé (DSP) et le Carnet de
Vaccination Électronique (CVE)
optimisent votre pratique
médicale



42

ÉVASION

Le Château & Spa
de la Cueillette
L'Histoire mêlée à la
modernité



44

SORTIES

Showtek, Euro Space Center
et Päiperleksgaart ou Jardin
des Papillons



48

ÉVÈNEMENT

10 ans pour le Département
de Médecine Légale du LNS



49

FLASH

Hyperhidrose axillaire
primaire sévère: du nouveau



44

SORTIES



46

AGENDA



50

CARTOON

Is his PSA DOUBLING TOO FAST?

Following definitive therapy, a rapid PSADT of ≤ 9 -12 months may indicate high-risk BCR and an increased risk of metastasis and death.¹⁻⁵

Identify patients with high-risk BCR

Proactively assess PSADT after definitive therapy to promptly identify high-risk BCR (PSADT ≤ 9 -12 months) and determine appropriate guideline recommendations.

Move quickly. Visit:

psadoublingtime.be

Within 5 years

43%

of men with a rapid PSADT may develop distant metastases⁶

5X

Men with high-risk BCR have a 5-fold increase in the risk of death (HR=5.12)⁷

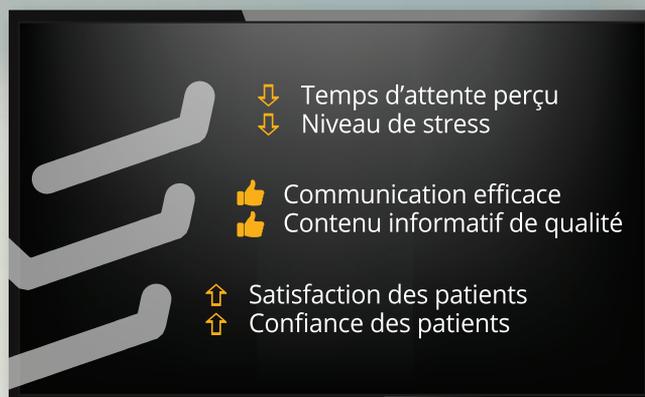


Scan here
How to identify patients?

BCR=biochemical recurrence; HR=hazard ratio; nmHSPC=non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer; PSA=prostate-specific antigen; PSADT=prostate-specific antigen doubling time.

1. Paller CJ et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013;11(1):14-23. 2. Ward JF et al. *J Urol* 2003;170(5):1872-1876. 3. Freedland SJ et al. *BMJ Open* 2021;11(8): e046588. 4. NCCN Guidelines. Prostate Cancer. Version 1. 2023. 5. EAU. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. visited on 2th of May 2024. 6. Pinover WH et al. *Cancer* 2003;97(4):1127-1133. 7. Tilki D et al. *Eur Urol* 2019;75(6):896-900. R.E.: O. Wedemeier, MSc, Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands

 **astellas**
ONCOLOGY



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

Contenu éditorial exclusif et fiable
Personnalisé pour votre cabinet



Journée de la Recherche Médicale et Translationnelle – JRMT

ÉDITION 2024



Depuis 2015, le Luxembourg Institute of Health (LIH) collabore avec le CHL pour organiser la «Journée de la Recherche Médicale et Translationnelle (JRMT)» qui prendra place cette année le 16 octobre dans l'amphithéâtre du Centre Hospitalier de Luxembourg.

La JRMT continue d'innover, d'année en année. Pour l'édition 2024, elle rassemblera tous les acteurs de la recherche médicale au Luxembourg, avec un programme de haut niveau présenté conjointement par des cliniciens et des chercheurs.

Une occasion idéale aussi pour échanger sur la recherche médicale future, identifier les besoins et stimuler les collaborations.

Où, quand, comment?

Amphithéâtre du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL)
4 rue Barble L 1210 Luxembourg

Inscription gratuite
Lunch et cocktail inclus

Présentations de posters (avec prix à la clé)

Pour en savoir plus:



semper.news/JRMT

Programme

- 12h00-13h00** Welcome and Lunch speakers and registrants
- 13h00-13h10** Intro CHL - LIH - LCTR
- 13h10-13h45** A prospective cohort study of patients with Inflammatory Bowel Disease:
A Trans-Regional Digital Health Effort Unlocking the Potential of Artificial Intelligence and Data Science in Health Care: Clinnova
- 13h45-14h00** Centre for Rare Childhood Diseases:
Towards an area of excellence in rare disease research in Luxembourg
- 14h00-14h15** Parkinson's disease:
from basic research to clinical research, and to the development of the use of new technology
- 14h15-14h20** Experience of a patient in the clinical study PADOVA
- 14h20-14h35** Clinical Research on Digital Medical devices and services
- 14h35-14h45** Questions
- 14h45-15h15** Coffee break/Meet the sponsors/Poster sessions
- 15h15-15h40** Microbiome-derived, immunogenic molecules and their role in the prognosis of immunotherapy for cancer (ImMi-Tx)
- 15h40-16h05** Implementation of phase I studies in trauma surgery and neurosurgery in Luxembourg:
a CHL-LIH collaboration
- 16h05-16h20** Institut National du Cancer (INC)
- 16h20-16h40** Cardiac arrest: clinical and translational research in Luxembourg
- 16h40-16h55** Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL)
- 16h55-17h15** Questions & Conclusion
- 17h15-17h45** Cocktail networking

Pr Thibaud Damy: un pionnier de la prise en charge de l'amylose cardiaque

Le 25 avril dernier, la Société Luxembourgeoise de Cardiologie tenait, avec le soutien de Pfizer Luxembourg, une réunion scientifique sur le thème de l'amylose cardiaque, avec pour orateur le Pr Thibaud DAMY (Hôpitaux Universitaires Henri Mondor - Créteil). Une expérience immense partagée avec les cardiologues luxembourgeois.



Comme a pu le souligner le Dr Cristiana Banu, présidente de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, le Pr Damy est depuis 2010 un pionnier de la prise en charge des amyloses, et est à l'origine de l'actuel centre de référence national en France, qui cumule une expérience de plus de 4.500 patients évalués pour suspicion d'amylose et plus de 2.500 patients diagnostiqués. Le tout pour un service comptant une soixantaine de cardiologues, dont une dizaine spécialisés dans l'amylose. Avec sur dix ans environ 600 amyloses AL, 700 amyloses héréditaires (ATTRv) et 1.500 amyloses de type sauvage (ATTRwt). C'est donc avant tout une grande expérience clinique, davantage que des publications, que le spécialiste parisien est venu partager avec les confrères luxembourgeois.

À l'heure actuelle, le pronostic est toujours redoutable dans l'amylose AL, une grande proportion des patients arrivant avec un stade avancé de la maladie, et moins de 30% d'entre eux sont diagnostiqués à des stades où l'on peut espérer une intervention salvatrice.

Dans les amyloses ATTR (tant héréditaires que sauvages), heureusement, environ la moitié des patients sont diagnostiqués au stade I, ce qui a permis un bon en avant en termes de prise en charge. Et si, avant l'émergence du tafamidis, la mortalité des amyloses était de 50% à 3 ans, quelque 8.000 patients sont aujourd'hui traités par tafamidis en France.

Prolifération de feuillettes bêta-plissés

Pour expliquer l'amylose aux patients, le Pr Damy adopte volontiers une analogie avec le cancer, avec dans l'amylose une protéine qui change de conformation, se multiplie, envahit et infiltre de façon exponentielle la matrice extracellulaire des organes, engendrant ainsi les manifestations cardiaques ou extracardiaques de la maladie. C'est aussi cette progression exponentielle qui explique l'importance d'un diagnostic et d'une intervention thérapeutique précoce. En effet, si dans l'insuffisance cardiaque classique, la mortalité est de 6% à trois mois, dans l'amylose, la mortalité à trois mois sans traitement spécifique est de 33%.

Symptômes, signes et diagnostic

Sur le plan des antécédents cardiaques, le patient atteint d'amylose se présente

La preuve par l'anatomopathologie



Ces coupes cardiaques chez un patient transplanté atteint d'une amylose homozygote illustrent l'épaississement et la rigidité du tissu cardiaque caractéristiques de l'amylose.

souvent comme un patient cardiaque «normal», mais avec une histoire extracardiaque et des signes d'appel tels que canal carpien, sténose spinale lombaire ou autres manifestations extracardiaques, notamment neurologiques.

Signes d'appel à l'ECG:

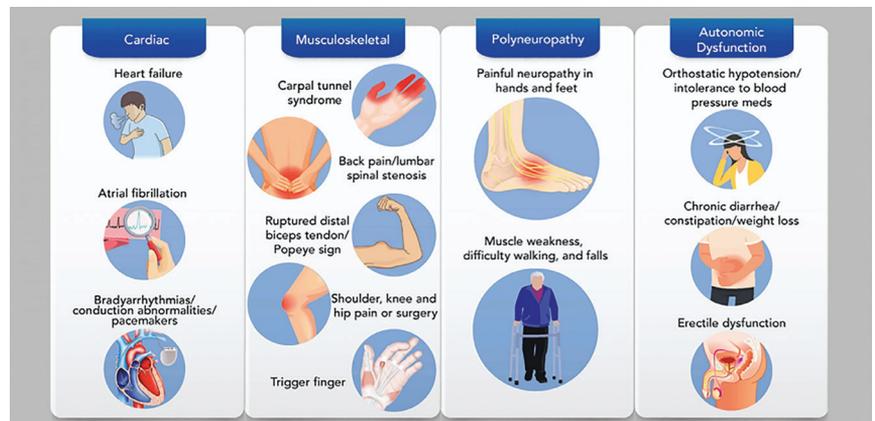
- faible voltage
- ondes Q

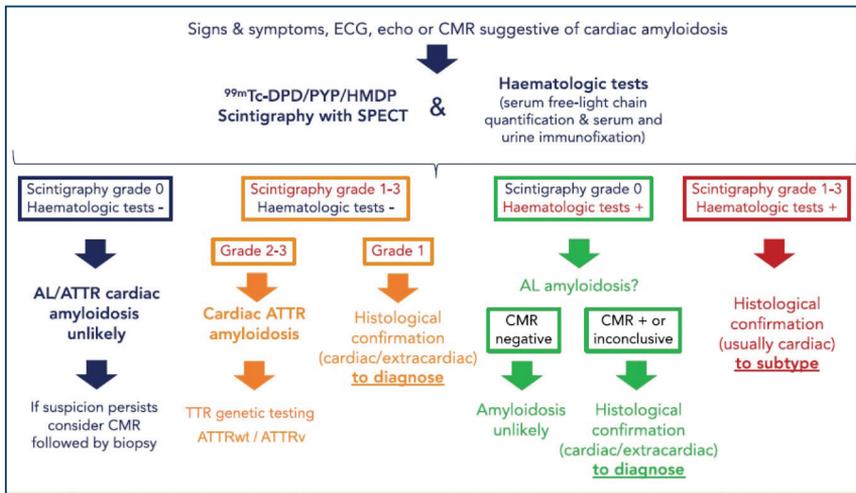
Biomarqueurs:

- NTproBNP
- troponine

Diagnostic:

- échographie cardiaque (hypertrophie





D'après Garcia-Pavia P et al.

- biventriculaire, profil restrictif, anomalie du strain global, aspect «apical sparing»)
- IRM (rehaussement tardif diffus ou circonconférentiel)
- scintigraphie osseuse (fixation myocardique du traceur osseux)
- tests de gammopathie (électrophorèse des protéines, immunofixation, dosage des chaînes légères libres)
- Immunofixation urinaire

clairement aujourd'hui d'une ère avant et après l'avènement de ce stabilisateur spécifique de la transthyrétine, qui se lie à cette dernière sur les sites de liaison de la thyroxine et inhibe ainsi la dissociation du tétramère de la transthyrétine dans l'amylose cardiaque.

Le tafamidis a montré son efficacité sur la mortalité, le taux de réhospitalisation

pour insuffisance cardiaque, et les capacités fonctionnelles. Il est indiqué pour tous les patients avec amylose ATTR, aussi bien dans les formes héréditaires (ATTRv) que sauvages (ATTRwt). Les recommandations européennes sont de classe IB pour les stades NYHA I et II, et classe I pour les stades NYHA I à III dans les recommandations américaines.^{1,2} ■

Dr R. Dehesbaye
pour Semper Luxembourg
d'après la présentation du Pr Damy
à l'invitation de la Société
Luxembourgeoise de Cardiologie

Références:

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 3 mai 2022;145(18):e895-1032.

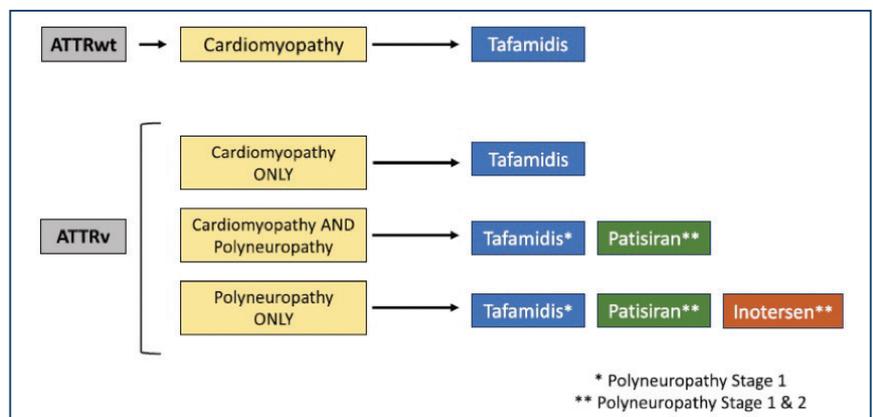
Messages clés pour le diagnostic:
 1. Suspicion augmentée en raison des symptômes cardiaques et extracardiaques.
 2. ECG et échographie.
 3. Tests de gammopathie et scintigraphie osseuse.
 Attention:
 Une scintigraphie osseuse positive ne permet pas à elle seule de conclure à un diagnostic sans biopsie. En effet, quelque 10% des patients âgés développent une gammopathie bénigne de signification clinique indéterminée. La biopsie s'impose donc pour poser le diagnostic.

Traitements pharmacologiques: quelle recommandation pour le tafamidis?

Les recommandations pour le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine ont été mises à jour par l'ESC en 2021 et ont déjà été commentées dans ces colonnes. Elles donnent une place nette au tafamidis dans la prise en charge. Et comme le soulignait le Pr Damy, on parle

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality. ⁹⁷⁹	I	B
Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality. ⁹⁷⁹	I	B

© ESC 2021



Demain, tous allergiques ? Interview du Pr Joana Vitte	15
Les conjonctivites allergiques en pédiatrie 18	
Quoi de neuf en anaphylaxie ?	19
Polyposes naso-sinusiennes De quoi parlons-nous ?	22
Asthme chez l'enfant de 6 à 12 ans: le point sur les recommandations	23



L'allergie évolue au fil des âges de la vie et... de la planète

Le Congrès Francophone d'Allergologie (CFA) est un événement phare de la spécialité. Organisé conjointement depuis 2005 par la Société Française d'Allergologie et l'Association Nationale de Formation Continue en Allergologie, il réunit chaque année plus de 2.000 participants et propose un programme diversifié avec des sessions plénières, des ateliers pratiques, des réunions de groupes de travail, des cas cliniques, des remises de prix et, in fine, un contenu qui n'a rien à envier aux grands-messes américaines de la spécialité.

Le thème à l'honneur cette année est «*L'allergie à travers les âges de la vie*», tant il est vrai qu'on peut naître allergique et le devenir à tout âge en désaccord avec l'idée répandue que les allergies sont plutôt des maladies de l'enfant et du jeune adulte.

La prévalence a augmenté ces dernières années en lien avec les modifications de notre environnement au point qu'il est possible de différencier les sujets nés le siècle passé de ceux nés après 2000 -

qui sont nettement plus affectés par des manifestations allergiques. Ce qui, pour paraphraser le Pr Pascal Demoly, Président de la Société Française d'Allergologie, amène l'idée que l'allergie évolue au fil des âges de la vie, mais aussi de notre planète!

Au programme, des sessions sur l'accueil des enfants allergiques à l'école, des actualités dans l'immunothérapie allergénique, les dermatoses d'hypermensibilité du sujet âgé, l'anaphylaxie,

l'asthme chez l'enfant sur fond de recommandations, les rhinites allergiques, les allergies oculaires, médicamenteuses, alimentaires et aux venins d'hyménoptères, la réponse immunitaire de type 2, la polypose naso-sinusiennes, le traitement des femmes enceintes allergiques, sans oublier des cas cliniques, une session sur le «*machine learning*» au service de l'allergologie et bien d'autres. Pour ceux qui n'étaient pas disponibles, les organisateurs proposent un replay des principales sessions... ■



Demain, tous allergiques ?

C'est une question qu'on peut se poser au vu de la montée de la prévalence des allergies. Pour les experts, cette progression est inéluctable si le climat continue de changer, avec des saisons polliniques qui s'allongent et des allergènes du sud de l'Europe qui se retrouvent chez des patients du Nord. C'est aussi le résultat de la diversité alimentaire et des brassages de population. Qu'en pense le Pr Joana Vitte, allergologue au CHU de Reims et vice-présidente de la Société Française d'Allergologie lors du congrès CFA 2024 ?



Les températures plus douces et l'augmentation de la concentration de gaz à effet de serre stimulent la floraison, produisant plus de pollens, plus tôt dans l'année et avec un potentiel allergique majoré.

Aujourd'hui, plus d'un milliard de personnes dans le monde souffrent d'allergies. Ce nombre est en constante augmentation depuis les années 2000 au point que d'ici 2050, une personne sur deux dans le monde pourrait être allergique à quelque chose.

Que penser du lien entre allergies et changement climatique ?

Pour le Pr Vitte, « il est malheureusement significatif. Les températures plus douces et l'augmentation de la concentration de

gaz à effet de serre stimulent la floraison, produisant plus de pollens, plus tôt dans l'année et avec un potentiel allergique majoré. À cela s'ajoute le fait que certaines espèces végétales très allergisantes comme les cyprès ou l'ambrosie migrent vers le Nord ».

Un autre exemple est la migration des guêpes propres au bassin méditerranéen.

néen qui piquent des habitants du nord de la France.

En revanche, la contamination par des moisissures aéroportées commence à diminuer, car il fait trop chaud.

«Tous ces changements ont un impact sur notre pratique quotidienne dans la mesure où nous devons adapter nos bilans et nos traitements. Dans l'allergie aux venins d'hyménoptères, nous devons pratiquer une double immunothérapie du fait que chez cet habitant de Reims, nous ignorons par quelle espèce de guêpe il a été piqué, une guêpe du Nord ou une guêpe du Sud!».

Des pollens aux aliments et à la pollution...

«Si l'on regarde les autres allergènes, la tendance est la même», explique le Pr Vitte. «La mondialisation fait que notre alimentation s'est diversifiée avec des ingrédients auxquels nos organismes européens n'ont jamais été confrontés. Les migrations de populations font aussi que les habitudes culinaires voyagent».

Il faudra probablement plus se concentrer sur la prévention, et ce dès le plus jeune âge.



En parallèle, la pollution industrielle s'accroît et est à l'origine d'une prévalence accrue de l'asthme.

Une étude suisse a montré que l'exposition cumulative aux particules fines liées au trafic automobile pendant une période de dix ans, chez des non-fumeurs âgés de 20 à 60 ans, est associée à un risque statistiquement significatif de développer un asthme de novo.

Que peut-on faire? «En Scandinavie notamment, une immunothérapie spécifique est proposée en prévention chez les enfants sensibilisés à l'âge de 3-4 ans, car nous savons que leur risque de développer un asthme n'est pas négligeable».

Un coup de cœur parmi les sujets traités?

«La question est difficile, car je n'en ai pas eu un, mais plusieurs. Je citerais volontiers les progrès accomplis dans la compréhension des troubles de l'activation mastocytaire. Les mastocytoses sont à l'origine de symptômes modérés chroniques multisystémiques ou de symptômes aigus avec des manifestations anaphylactiques. Le dosage de l' α -tryptase est important du fait qu'une hyper α -tryptasémie (HAT) est un facteur prédisposant aux désordres mastocytaires.

En cas d'association entre une HAT et une mastocytose, on observe une plus grande fréquence des symptômes de dégranulation mastocytaire et d'anaphylaxies sévères. La tryptase est un marqueur spécifique de l'activation mastocytaire qui aide à distinguer une anaphylaxie d'un syndrome d'activation mastocytaire (SAMA)».

Les allergologues doivent-ils se faire du souci?

«Le nombre de consultations pour allergies devrait augmenter et les diagnostics seront plus difficiles à poser.

En matière de désensibilisation, il faudra disposer d'un nombre suffisant d'extraits purifiés. Nous pouvons aussi compter sur les anticorps monoclonaux. Certains comme un anti-IL-2 sont efficaces en cas d'allergie au bouleau dont on sait qu'elle peut faire le lit de l'asthme ou la panoplie des anti-IL-5, anti-IL-4R et anti-TSLP qui ont révolutionné la prise en charge des patients asthmatiques sévères. Finalement, il faudra probablement plus se concentrer sur la prévention, et ce dès le plus jeune âge. ■

Oral once-daily
VYNDAQEL^{1-4**}
APPROVED TREATMENTS FOR 2 LIFE-THREATENING ATTR CONDITIONS⁴

for ATTR-CM adult patients with wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis
for ATTR-PN adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment



NNT = 7.5⁵

Long-term tafamidis treatment may confer survival benefit in patients with ATTR-PN.³

Learn about the long-term clinical data at www.pfizerpro.be



Please consult the SmPC for information related to the safety of this product.

Capsules shown are not actual size. *A single VYNDAQEL 61-mg capsule is bioequivalent to VYNDAQEL (tafamidis meglumine) 80 mg (four 20-mg capsules) and is not interchangeable on a per-mg basis.† VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg and VYNDAQEL (tafamidis meglumine) 80 mg are indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy. VYNDAQEL (tafamidis meglumine) 20 mg is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment.‡ ATTR=transthyretin amyloidosis; ATTR-CM=transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN=transthyretin amyloid polyneuropathy; CV=cardiovascular.

References: 1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al; ATTR-CT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689 2. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid.* 2017;24(3):194-204. doi:10.1080/13506129.2017.1357545 3. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, et al. Evaluation of mortality during long-term treatment with tafamidis for transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: clinical trial results up to 8.5 years. *Neural Ther.* 2020;9(1):105-115. doi:10.1007/s40120-020-00180-w 4. VYNDAQEL [summary of product characteristics]. Bruxelles, Belgium: Pfizer Europe MA EEIG. 5. Maurer MS, Mann DL. The tafamidis drug development program: a translational triumph. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(6):871-873. doi:10.1016/j.jaccbs.2018.10.001.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Vyndaqel 20 mg soft capsules. Vyndaqel 61 mg soft capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** *Vyndaqel 20 mg:* Each soft capsule contains 20 mg of micronized tafamidis meglumine equivalent to 12.2 mg tafamidis. *Vyndaqel 61 mg:* Each soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis. **Excipients with known effect:** Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E 420). **PHARMACEUTICAL FORM:** Soft capsule. *Vyndaqel 20 mg:* Yellow, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule imprinted with "VYN 20" in red. *Vyndaqel 61 mg:* Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with "VYN 61" in white. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** *Vyndaqel 20 mg:* Vyndaqel is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment. *Vyndaqel 61 mg:* Vyndaqel is indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). **Posology and method of administration:** *Vyndaqel 20 mg:* Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy (ATTR-PN). *Vyndaqel 61 mg:* Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wild-type or hereditary. **Posology:** *Vyndaqel 20 mg:* The recommended dose of tafamidis meglumine is 20 mg orally once daily. *Vyndaqel 61 mg:* The recommended dose is one capsule of Vyndaqel 61 mg (tafamidis) orally once daily. Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. Vyndaqel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV. *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* If vomiting occurs after dosing, and the intact Vyndaqel capsule is identified, then an additional dose of Vyndaqel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of dosing the next day as usual. **Special populations: Elderly:** No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years). **Hepatic and renal impairment:** No dosage adjustment is required for patients with renal or mild to moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis and tafamidis meglumine have not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended. **Paediatric population:** There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population. **Method of administration:** Oral use. The soft capsules should be swallowed whole and not crushed or cut. Vyndaqel may be taken with or without food. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. **Special warnings and precautions for use:** Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking tafamidis or tafamidis meglumine and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis or tafamidis meglumine. *Vyndaqel 20 mg:* Tafamidis meglumine should be added to the standard of care for the treatment of patients with ATTR-PN. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for liver transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis meglumine post-liver transplantation, tafamidis meglumine should be discontinued in patients who undergo liver transplantation. *Vyndaqel 61 mg:* Tafamidis should be added to the standard of care for the treatment of patients with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis in organ transplantation, tafamidis should be discontinued in patients who undergo organ transplantation. Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur (see "Undesirable effects"). *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* These medicinal products contain no more than 44 mg sorbitol in each capsule. Sorbitol is a source of fructose. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. *In vitro* tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) with IC50=1.16 µM and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib). In a clinical study in healthy participants, the exposure of the BCRP substrate rosuvastatin increased approximately 2-fold following multiple doses of 61 mg tafamidis daily dosing. Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with IC50=2.9 µM and IC50=2.36 µM, respectively, and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Based on *in vitro* data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1.25 for the tafamidis meglumine 20 mg dose or 61 mg/day tafamidis dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions. No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis or tafamidis meglumine. Laboratory test abnormality: Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from transthyretin (TTR) due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed. **Undesirable effects:** *Vyndaqel 20 mg. Summary of the safety profile:* The overall clinical data reflect exposure of 127 patients with ATTR-PN to 20 mg of tafamidis meglumine administered daily for an average of 538 days (ranging from 15 to 994 days). The adverse reactions were generally mild or moderate in severity. **List of adverse reactions:** Adverse reactions are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Very common (≥1/10). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Adverse reactions reported from the clinical programme in the list below reflect the rates at which they occurred in the Phase 3, double-blind, placebo-controlled study (FX-005). **Infections and infestations:** Very Common: Urinary tract infection. **Gastrointestinal disorders:** Very Common: Diarrhoea, Upper abdominal pain. *Vyndaqel 61 mg. Summary of the safety profile:* The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebo-controlled trial in patients diagnosed with ATTR-CM. The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo. The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence [8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established. Safety data for 61 mg tafamidis are available from an open-label long-term follow-up study. **List of adverse reactions:** Adverse events are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Frequently (≥1/100). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The adverse events in the list below are from cumulative clinical data in ATTR-CM participants. **Gastrointestinal disorders:** Common: Diarrhoea. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Rash, Pruritus. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, PO Box 97 - B-1000 Brussels Madou (Website: www.notifierneffetindesirable.be; E-mail: adr@afmps.be). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** *Vyndaqel 20 mg:* EU/1/11/1717/001, EU/1/11/1717/002. *Vyndaqel 61 mg:* EU/1/11/1717/003, EU/1/11/1717/004. **Delivery:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 08/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/>

Les conjonctivites allergiques en pédiatrie

La prévalence des allergies n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies, accompagnée d'une hausse de la proportion de conjonctivites allergiques qui en sont une manifestation fréquente. Elles sont difficiles à supporter d'autant qu'elles s'accompagnent fréquemment de rhinites ou d'autres maladies chroniques comme un asthme ou un eczéma. C'est une cause fréquente de consultations à tout âge avec un risque de complications qu'il ne faut pas sous-estimer.



Les allergènes sont en général les pollens, les moisissures, les acariens ou les poils d'animaux (chat, chien, cheval...) sans oublier les produits de maquillages. Parmi les allergies oculaires, il faut distinguer celles qui sont à IgE médiées (conjonctivites allergiques saisonnières ou perannuelles, kérato-conjonctivites vernales ou atopiques) de celles non IgE médiées (blépharoconjonctivites de contact, kérato-conjonctivites vernales ou atopiques). Une synthèse de l'exposé du Dr R. Milheiro (Fondation Adolphe de Rothschild).

Les conjonctivites allergiques

Les conjonctivites allergiques saisonnières ou perannuelles (CAS et CAP) sont les plus fréquentes (24 à 42% des cas), rares avant 4 ans, survenant sur un terrain atopique avec une notion de saisonnalité. Les signes d'appels cliniques communs sont un œil rouge bilatéral, un larmoiement, un œil collé, une sensation

de prurit ou de corps étrangers avec une photophobie ou un pseudo-ptosis. Les allergènes en cause sont le plus souvent des pollens dans les CAS et des phanères d'animaux, des moisissures ou des acariens dans les CAP. Un bilan allergologique doit être demandé incluant dans les formes perannuelles, persistantes/récurrentes, des Pricktests (acariens DP DF; chat, chien; Alternaria; pollens, graminées et arbres; trophallergènes et autres selon anamnèse). Les IgE sériques spécifiques sont également importantes \pm TPC (test de provocation conjonctivale) en cas de polysensibilisation, responsabilité peu claire de l'allergène ou allergène atypique. Les traitements environnementaux comportent l'éviction, la désensibilisation et la prévention, l'hygiène des mains, du visage et du linge de maison et de la literie, des lavages oculaires au sérum physiologique, l'emploi de larmes artificielles ou de compresses froides. Les traitements médicamenteux de première ligne incluent les anti-dégranulants mastocytaires collyres en prévention des crises, les antihistaminiques H1 collyres en gestion des crises ou les collyres à double action (kétotifène).

Les kérato-conjonctivites vernales (KCV)

Ce sont les plus graves avec 6% à 30% de séquelles, dont deux tiers de séquelles cornéennes et un tiers de glaucomes. L'incidence est de 3,2 habitants/10.000 en Europe de l'Ouest, affectant trois fois

plus les garçons que les filles, avec un âge médian d'apparition compris entre 4 et 7 ans. La grande majorité se résout avant l'âge de 20 ans. La saisonnalité est moins importante, mais typique. Les symptômes sont une hyperhémie conjonctivale, une photophobie, des larmoiements, des sécrétions épaisses, des papilles géantes, une kératite, etc. Le bilan allergologique est important avec des Prick tests comme dans les conjonctivites et des IgE sériques spécifiques \pm TPC. Les traitements environnementaux sont les mêmes que dans les CAS/CAP en évitant en plus l'exposition aux UV et au vent. Les traitements médicamenteux sont les anti-dégranulants mastocytaires collyres ou les antihistaminiques H1 en première ligne, les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) en deuxième ligne et des traitements systémiques ou des biothérapies en troisième ligne avec le montélukast, l'omalizumab (anti-IgE) ou le dupilimumab (anti-IL-4Ra). L'objectif d'un anti-IgE est d'obtenir une réduction de la présentation antigénique aux cellules dendritiques, une réduction de la réponse Th2 et de l'expression de FCER1 sur les cellules basophiles et mastocytes. Il est efficace dans les formes de KCV résistantes au traitement topique si associées à un asthme sévère ou une urticaire chronique, mais aussi chez des patients sans terrain atopique ou avec des taux faibles d'IgE sériques. ■

Référence:
• Milheiro R, et al. CFA 24-V10-1.

L'objectif d'un anti-IgE est d'obtenir une réduction de la présentation antigénique aux cellules dendritiques, une réduction de la réponse Th2 et de l'expression de FCER1 sur les cellules basophiles et mastocytes.



Quoi de neuf en anaphylaxie ?

L'anaphylaxie est la manifestation la plus sévère de l'allergie. Son incidence est comprise entre 1,5 et 7,9/100.000 habitants/an, variable selon les régions d'Europe. On considère que 0,3% de la population connaîtra au moins une fois dans sa vie une réaction anaphylactique dont le choc est la forme la plus sévère et une urgence absolue. Sur 11.972 cas d'anaphylaxie, 22% ont présenté une forme sévère et ont été hospitalisés, dont 10% en unité de soins intensifs. Sur 339 patients, 222 épisodes (65%) étaient de grade 3, 51 (15%) étaient de grade 4 et 17 patients (5%) sont décédés.

Si l'on regarde l'évolution sur les 20 dernières années, on s'aperçoit que le nombre total d'anaphylaxies a été multiplié par 3, le nombre d'anaphylaxies sévères par 6 et le nombre d'anaphylaxies létales a doublé, passant de 33 cas en 2003 à 74 cas en 2023. L'enjeu aujourd'hui est d'identifier rapidement les formes les plus à risque d'aggravation, d'autant que l'incidence est à la hausse surtout chez l'enfant avec pour origine des allergènes alimentaires.

Une définition revue

La définition de l'anaphylaxie a été revue par la WAO (*World Allergic Organization*) la considérant aujourd'hui comme une réaction d'hypersensibilité systémique grave, généralement d'apparition soudaine et à risque de léthalité. L'anaphylaxie sévère est quant à elle une allergie respiratoire et/ou circulatoire pouvant menacer le pronostic et survenir en l'absence de signes cu-

tanéo-muqueux (10% des cas) ou de choc circulatoire.

Les décès sont dus à une atteinte laryngée dans 40% à 50% des cas. L'admission en USI ne constitue pas un critère de sévérité au terme d'une étude qui a montré que 1.900 patients pédiatriques hospitalisés en USI ne présentaient pas tous des formes sévères.

De nombreuses classifications ont été publiées quant aux critères de sévérité, des plus simples aux plus complexes parmi lesquelles la plus retenue est celle de Brown, avec l'atteinte cutanéomuqueuse isolée avec ou sans œdème de Quincke (grade 1), l'atteinte respiratoire, cardiovasculaire ou gastro-intestinale (grade 2 modéré) et l'hypoxie avec hypotension ou trouble neurologique (grade 3 sévère).

Mais comme l'a fait remarquer un des orateurs, une mauvaise prise en charge peut faussement classer une anaphylaxie comme sévère, suggérant que c'est

plutôt le besoin de traitement (doses multiples d'adrénaline, besoin d'oxygène, ventilation mécanique, résistance aux bronchodilatateurs à courte durée d'action...) et des symptômes persistants et graves (oppression thoracique, hypoxie, toux...) qui caractérisent la sévérité et non le fait d'être hospitalisé en USI.

Des critères diagnostiques revus

Les critères diagnostiques ont été revus avec une anaphylaxie très probable lorsqu'un des 2 critères suivants est retenu:

- I. apparition aiguë des symptômes, dans un délai qui va de quelques minutes à plusieurs heures, avec soit une atteinte cutanée ou une atteinte muqueuse, ou les deux (urticaire généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette) et au moins un des éléments suivants:
 - a. une atteinte respiratoire (dyspnée, bronchospasme, stridor, chute du DEP, hypoxémie),
 - b. une atteinte vasculaire (baisse de la TA, syncope...),
 - c. des signes gastro-intestinaux graves (crampes sévères, vomissements).

La sévérité de l'anaphylaxie peut mieux se définir par le besoin de traitement que par le fait d'avoir un patient hospitalisé en USI.

2. apparition aiguë d'une hypotension, d'un bronchospasme ou d'une atteinte laryngée après exposition à un allergène connu ou très probable pour ce patient, même en l'absence de signes cutanés typiques. L'hypotension sévère est définie chez l'adulte comme une tension artérielle systolique < 90 mmHg chez l'adulte et < 70 mmHg chez l'enfant de moins de 10 ans.

Quelle est l'évolution sur les 20 dernières années ?

Le réseau français d'allergo-vigilance publie des taux d'allergies aux hyménoptères, aux médicaments et aux aliments de 14%, 27% et 59% sur les 1.412 cas déclarés de grade 3, et respectivement 52%, 39% et 9% sur les 550 cas déclarés de grade 4. Sur les 59% d'allergies alimentaires en grade 3, on note 106 cas d'allergie aux arachides, 51 aux crevettes et 64 à la farine de blé. Pour les allergies médicamenteuses (388 cas, dont 351 chez l'adulte et 37 chez l'enfant), l'amoxicilline arrive sans surprise en tête avec 103 cas, suivie par les curares, suxaméthonium (32 cas) et rocuronium (13 cas).

Quels sont les facteurs de risque de réaction anaphylactique sévère ?

La réponse nous vient de l'European Anaphylaxis Registry (2018) qui a inclus 7.316 cas d'anaphylaxie survenus dans 11 pays européens (121 centres dont 47 sont pédiatriques).

Le risque de sévérité augmente de 1,6% par année de vie jusqu'à 70 ans, puis commence à décroître. Les facteurs de risque d'anaphylaxie sévère sont des mastocytoses (OR = 3,1), un exercice important (OR = 1,5), le sexe masculin (OR = 1,2), un stress psychologique (OR = 1,4), la prise de bêta-bloquants (OR = 1,9) ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (OR = 1,28). À cela s'ajouterait un âge > 65 ans (OR = 3,15 pour les hospitalisations et 5,25 pour les hospitalisa-

tions en USI) aux termes d'une étude ayant rassemblé 38.698 admissions en urgence aux États-Unis entre 2005 et 2014.

Une analyse des circonstances de décès dans le suivi d'une anaphylaxie montre qu'il survient surtout à un âge compris entre 31 ans et 50 ans (43,6%). Le début des symptômes est inférieur à 1 minute (48,4%), le décès survient dans l'heure (48,4%) et des antibiotiques par voie IV ont été administrés dans 72,6% des cas. La cause du décès est majoritairement un œdème du larynx (85% des cas), avec une infiltration éosinophilique et un œdème des poumons dans un quart des cas. Les co-morbidités sont présentes chez 61% des patients, même jeunes, dont un tiers de maladies cardiovasculaires.

Quels sont les messages clés ?

Il est aujourd'hui difficile de distinguer une forme d'anaphylaxie qui restera légère d'une forme qui s'aggravera avec un risque de décès, en particulier chez les jeunes enfants avec comme déclencheur principal les aliments et plutôt les médicaments chez les adultes. La sévérité de l'anaphylaxie peut mieux se définir par le besoin de traitement que par le fait d'avoir un patient hospitalisé en USI.

Sur le plan de la classification, les grades 3 et 4 sont maintenant mieux précisés de même que le grade 5 caractérisé par des manifestations particulièrement sévères avec une insuffisance respiratoire aiguë et une atteinte circulatoire majeure, se traduisant par un choc authentique jusqu'à l'arrêt cardiaque.

Sur le plan du traitement, environ 10 patients/100 nécessiteront une deuxième dose d'adrénaline IM et environ 2/100 plus de 2 injections. Enfin, prédire le risque d'anaphylaxie sévère reste compliqué. ■

Référence:
• Beaudouin E. CFA2024-M7

▼ 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. **Exipient 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. Lors de l'instauration du traitement : Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. 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

agés 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 [RCPa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancéris hormono-dépendants 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques** : Fréquent : Irritabilité. 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 : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2023.

Présentation	Prix public	100% remboursé*
RYEQO® 40 MG/1 MG/0,5 MG COMP. PELL 84	€ 246,74	



rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone

Le 1^{er} antagoniste oral de la GnRH avec une thérapie de substitution[†] pour le traitement symptomatique de l'endométriose en Europe³.

Maintenant
100% remboursé*

CETTE DOULEUR
N'EST PAS DUE À
L'ENDOMÉTRIOSE

CETTE
DOULEUR,
JE L'AI CHOISIE



Soulage la douleur à long terme en cas de dysménorrhée et de douleurs pelviennes non menstruelles^{1,2}



Réduit significativement l'effet de la douleur sur les activités quotidiennes^{1,2}



Réduit significativement la consommation d'analgésiques^{1,2}



Préserve la densité minérale osseuse¹⁻³



Inhibe l'ovulation et offre une contraception adéquate après 1 mois de traitement^{3**}



Bonne tolérance¹⁻³



1 comprimé par jour, par voie orale³

*Ryeqo® est remboursé dans le traitement de deuxième ligne des symptômes de l'endométriose chez les femmes adultes en âge de procréer avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose et pour lesquelles l'endométriose a été confirmée par visualisation directe au cours d'une intervention chirurgicale ou par un examen histologique. Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement d'endométriose. Le prescripteur doit préciser sur l'ordonnance que la patiente et le diagnostic répondent aux critères statutaires de prise en charge du traitement.

quent : Arthralgie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2023.

** L'ovulation revient rapidement après l'arrêt du traitement.† Add-back therapy.

GnRH: hormone de libération des gonadotrophines.

1. Giudice LC et al. Lancet. 2022;399:2267-2279. 2. Becker CM et al. Hum Reprod.2024;39(3):526-537. 3. Ryeqo® SmPC, dernière version adaptée KEDP/DAFGMF/LUX, date de création 06/2024.



GEDEON RICHTER

Health is our mission

Polyposes naso-sinusiennes

De quoi parlons-nous ?

La polypose naso-sinusienne est une maladie de l'adulte à prédominance masculine. La prévalence est de l'ordre de 2% à 3% dans la population générale. Parmi les co-morbidités figurent l'asthme (26%), les allergies et les intolérances à l'aspirine (20%). La genèse des polypes serait une lésion épithéliale initiale dans un contexte d'inflammation locale chronique, essentiellement de type 2 en Europe, impliquant les éosinophiles, les IgE, des cytokines (IL-4/IL-13, IL-5) et les lymphocytes T et B. Dans ce contexte, que peuvent les biothérapies ? Un aperçu de l'exposé du Pr J-F. Papon (CHU Bicêtre).

La polypose naso-sinusienne (PNS) est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes supérieures, caractérisée par le développement bilatéral de polypes œdémato-fibro épithéliaux qui fait partie du groupe des rhinosinusites chroniques.

On distingue des PNS primaires (sans étiologie identifiée), avec le plus souvent un profil inflammatoire tissulaire riche en polynucléaires éosinophiles et des PNS secondaires (dyskinésie ciliaire, mucoviscidose, granulomateuse éosinophilique avec polyangéite...).

L'agression de l'épithélium respiratoire par des irritants exogènes ou des pathogènes entraîne une production d'alarmines (TSLP, IL-25, IL-33) et de cytokines pro-inflammatoires (IL-5, IL-4 et IL-13).

Clinique et scores d'évaluation

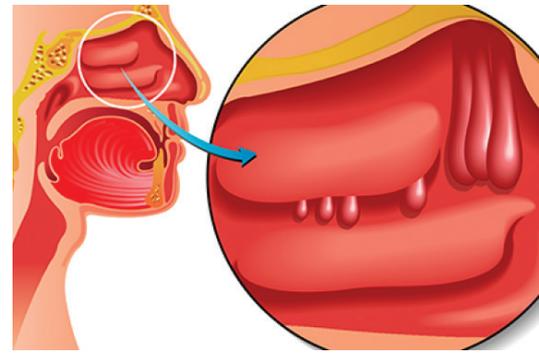
En clinique, la prédominance des plaintes rhinologiques (obstruction, troubles de l'odorat, rhinorrhées) peut faire passer au second plan des signes respiratoires (dyspnée, toux, sifflements) évocateurs d'un asthme, voire même surclasser en sévère un asthme modéré.

Parmi tous les symptômes, la perte de l'odorat et du goût constitue un handi-

cap majeur pour ces patients avec parfois de lourdes conséquences sur la qualité de vie et un risque accru de fatigue, d'anxiété et de dépression.

Des scores permettent d'évaluer la sévérité (score endoscopique, questionnaire de qualité de vie SNOT-22, etc.).

Le traitement médical comporte les irrigations nasales par solutions salines ou les corticoïdes en local ou en systémique pour une durée courte (5-7 jours) et une dose faible (1 mg/kg/j). En présence d'un asthme, l'effet est plus problématique avec comme option la chirurgie.

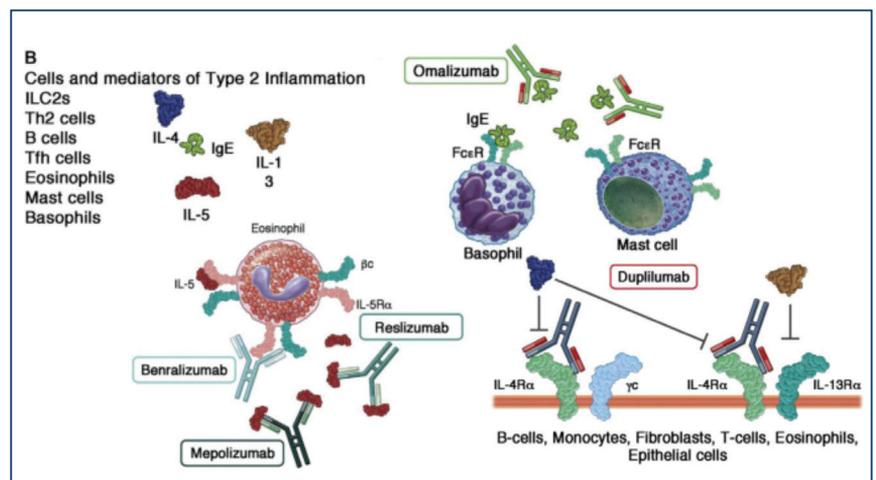


Et les biothérapies ?

Trois anticorps monoclonaux sont disponibles dans la prise en charge des PNS réfractaires.

Un anti-IgE (omalizumab) est efficace dans la PNS associée à un asthme avec une amélioration des scores cliniques et endoscopiques, des symptômes respiratoires et de la qualité de vie. Les études (POLYP 1/2) ont montré une réduction de la taille des polypes, l'amélioration de la qualité de vie et de l'odorat (score UPSIT) et un moindre recours aux corticostéroïdes oraux de secours (2,3% vs 6,2% sous placebo) et à la chirurgie (OR = 6,3 dans POLYP 1).

Un anti-IL-4 et IL-13 (dupilumab) améliore les scores endoscopiques et radiologiques, les symptômes et la qualité de vie (-17,6 sur une échelle de 0 à 100 du score SNOT-22 à la semaine 24) dans



Cells and Th2 inflammation mediators and corresponding biotherapies, adapted from Bachert et al., 2020. IgE: Immunoglobulin E; IL: interleukin; Rα: receptor subunit α; FcR: Fc epsilon RI (IgE high-affinity receptor).

les études LIBERTY sinus 24 et 52 avec aussi une proportion de patients anosmiques qui passe de 79% à 30%.

Le délai d'introduction des CSO est également significativement allongé. Un anti-IL-5 (mépilizumab) améliore les scores cliniques et radiologiques, diminue les symptômes, le recours aux CSO (OR = 0,58) et à la chirurgie (-57%) dans l'étude SYNAPSE chez des patients avec une rhinosinusite chronique sévère et une PNS. On observe également une amélioration de 30 points du score SNOT-22 vs 14 points sous placebo à la semaine 52.

Le dernier point intéressant est une réduction de 81% du taux d'éosinophiles

sanguins. Le taux d'événements indésirables est comparable entre le mépolizumab et le placebo (rhinopharyngites, céphalées, épistaxis, sinusites).

Conclusions des essais cliniques

Les biothérapies améliorent les symptômes et la qualité de vie des patients tout en réduisant les traitements de recours. Les co-morbidités semblent augmenter l'efficacité. Une sélection des patients est essentielle pour un effet optimal.

Les effets secondaires sont rares et peu sévères, mais à surveiller. Les recommandations EUFOREA (*European Forum for Research and Education in Allergy*

and Airway Diseases) précisent que les patients présentant une PNS sévère de type 2, mal contrôlée par les traitements conventionnels, sont éligibles à un traitement par biothérapie.

Les critères comprennent notamment l'échec d'un traitement au long cours par corticoïdes nasaux et au moins un traitement par corticoïdes oraux dans les 2 années antérieures et/ou chez des patients ayant déjà bénéficié d'une chirurgie sinonasale. ■

Référence:
• Papon J, et al. CFA 2024-M5-1

Asthme chez l'enfant de 6 à 12 ans: le point sur les recommandations

Les dernières recommandations françaises dataient de 2008 à 2010. À l'international, on ne retrouve pas de recommandations pédiatriques spécifiques, les GINA ne sont plus des guidelines, les ATS ne comportent pas de chapitres pédiatriques et les ERS sont incomplètes, abordant le monitoring en 2015 et le diagnostic en 2021. Pour le Pr Lisa Giovannini-Chami, il était grand temps d'actualiser les données, considérant aussi l'arrivée des biothérapies dans le paysage thérapeutique. Un focus sur la sévérité vs les paliers de traitements de l'asthme.

Le grade de sévérité initiale d'un asthme est déterminé par la fréquence des symptômes diurnes et nocturnes dans les 3 derniers mois, le nombre de crises graves dans l'année précédente, la fonction respiratoire, la limitation des activités et des antécédents à risque (passage en réanimation, USI...). Initialement, l'asthme peut être intermittent ou persistant et cette distinction permet de proposer un palier de traitement initial adapté.

Un asthme intermittent suppose l'absence de symptôme ou un symptôme diurne/mois durant les 3 derniers mois,

l'absence de symptômes nocturnes, l'absence de crise grave dans l'année précédente, des épreuves fonctionnelles respiratoires normales, l'absence de limitation d'activité et d'antécédents à risque. Le dépassement de ces critères classe l'asthme comme persistant avec des nuances qui correspondent aux paliers 2, 3 ou 4, 5 de traitement.

Critères de contrôle de l'asthme

Un asthme contrôlé peut se concevoir avec des symptômes diurnes et l'utilisation de bêta-2 mimétiques jusqu'à 2x/

semaine, y compris à l'effort, mais il suppose une absence de réveils nocturnes et de limitation des activités, une absence de crises d'asthme dans l'année, ayant nécessité une hospitalisation et/ou une corticothérapie par voie générale d'une durée > 72 heures.

La fonction respiratoire doit être normale. Le contrôle de l'asthme doit être évalué à chaque consultation en tenant compte des informations données par les parents et par les enfants quand ils le peuvent.

Quels sont les facteurs de risque de sévérité et de mauvais contrôle?

Ils sont nombreux et inhérents à l'histoire du malade comme le fait d'avoir été hospitalisé en USI, d'avoir des symptômes persistants et un asthme non contrôlé, d'avoir une anomalie fonctionnelle (VEMS/CVF < 1,64 z-score...), mais aussi un traitement inadéquat avec une posologie inadaptée des corticostéroïdes inhalés (CSI) ou une mauvaise observance due à une technique d'in-

halation incorrecte. Les expositions persistantes, que ce soit aux allergènes, au tabac, aux moisissures ou à la pollution, sont également des facteurs de risques.

La recommandation est d'agir sur ces 3 axes que sont l'observance, les expositions aux polluants extérieurs et intérieurs et le dispositif d'inhalation.

La recommandation chez l'enfant de 6 à 11 ans est un aérosol doseur pressurisé avec une chambre d'inhalation et embout buccal. Les autres dispositifs sont une alternative sous réserve d'une bonne technique d'utilisation. Il est préférable d'harmoniser les systèmes d'inhalations prescrits pour le traitement de fond et celui de la crise.



Traitement de fond

Pour le palier 1, les bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA) à la demande sont préconisés dans l'asthme intermittent. Pour le palier 2, les corticoïdes inhalés à doses faibles sont en première intention, une alternative pouvant être les anti-leucotriènes, mais le montélukast est moins efficace que les corticoïdes inhalés et responsable d'effets secondaires de type neuropsychiatrique chez 20% des enfants. Il doit être réservé 1/ aux enfants qui n'ont pas présenté de crise d'asthme ayant nécessité une corticothérapie orale sur les 12 derniers mois et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée, 2/ au traitement préventif de l'asthme

induit par l'effort isolé.

Pour le palier 3, les CSI à doses moyennes ou à doses faibles avec un BDLA sont en première intention. L'alternative est un CSI à doses faibles avec un anti-leucotriène. L'utilisation de CSI à doses faibles + BDLA (budésonide, formotérol) en traitement de fond et à la demande, n'est pas recommandée du fait de l'absence d'études bien conduites dans cette tranche d'âge des 6 à 11 ans.

L'association de CSI à faibles doses + montélukast est une alternative dans les cas rares de mauvaise tolérance des CSI à doses moyennes ou des BDLA. Pour le palier 4, les CSI à doses moyennes + BDLA sont recommandés en première intention, l'alternative étant l'association d'un anti-leucotriène à des doses

moyennes de CSI. Le tiotropium n'est pas recommandé au palier 4 du fait de l'absence d'études le comparant aux BDLA en traitement additionnel des CSI à doses moyennes. Pour le palier 5, dans l'asthme difficile à traiter et l'asthme sévère, les CSI à fortes doses + BDLA sont recommandés ± tiotropium ± biothérapies ± azithromycine.

Mises en garde

En cas d'asthme sévère, une immunothérapie allergénique n'est pas recommandée en dehors d'une indication qui a fait l'objet d'un avis en centre expert, dans le cadre d'un traitement personnalisé chez un patient peu symptomatique et avec un VEMS > 70%. L'asthme non contrôlé est une contre-indication absolue à la mise en place d'une immunothérapie allergénique.

En cas d'allergies alimentaires, la présence d'un asthme augmente la sévérité d'une réaction allergique après l'ingestion de l'aliment en cause et en particulier le risque de bronchospasme et de décès. Ce risque justifie la prescription systématique d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline en cas d'asthme avec une allergie alimentaire IgE-médiée, même en l'absence d'antécédents d'anaphylaxie. ■

Référence:
• Giovannini-Chami L. CFA 2.024 session plénière J1

Traitement de fond	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
1 ^{er} choix	BACA au besoin	Quotidiennement CI faible dose	Quotidiennement CI faible dose / BALA	Quotidiennement CI dose moyenne / BALA (double dose)	Prise en charge par spécialiste: • Quotidiennement dose moyenne/ élevée CI/BALA ± ALT ± tiotropium • Médicaments biologiques : anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4R/IL13R • CO
2 ^{ème} choix		CI faible dose, toujours lorsqu'est utilisé BACA	Quotidiennement CI dose moyenne (double dose)	Quotidiennement CI dose élevée (4x la dose)	
3 ^{ème} choix		Quotidiennement ALT	Quotidiennement ALT en plus	Quotidiennement ALT en plus et/ou tiotropium	
Traitement en cas de besoin	BACA				

Source: <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/recommandations-suisse-de-lenfant-des-loge-de-5-ans/>

Douleurs de jambe: trois urgences et treize diagnostics

Il n'y a pas une, mais une vingtaine d'étiologies des douleurs de la jambe. Ce symptôme peu spécifique, mais fréquent en médecine générale et aux urgences peut cacher différents cadres étiologiques dont le diagnostic repose sur l'anamnèse (circonstances de survenue, antécédents, comorbidités, hygiène de vie) et l'examen clinique. Deux pathologies doivent être reconnues en urgence (l'ischémie aiguë, la thrombose veineuse profonde et le syndrome aigu des loges musculaires), d'autres en semi-urgence (sciatique paralysante, ostéosarcome de l'enfant...).

Les trois urgences

• L'ischémie aiguë du membre inférieur

Le diagnostic de l'ischémie aiguë est clinique (les 5 P: Pain, Palor, Pulseness, Paresthesia, Paralysis si ischémie sensitivo-motrice). Cette pathologie est en lien avec une interruption brutale du flux artériel (artère saine ou plus souvent pathologique) entraînant une ischémie tissulaire. Les cellules nerveuses sont les premières à souffrir de l'ischémie (2h), puis les cellules musculaires (6-8h), avec les complications métaboliques et locales (œdème capillaire tendant à s'auto-aggraver par augmentation de la pression interstitielle). La nécrose cutanée apparaît après 24h d'ischémie. On dis-

tingue 4 types d'ischémie: embolie sur artère saine (origine cardiaque FA surtout, valvulopathie, patent foramen ovale...), embolie sur artériopathie (thrombus intra-artériel, anévrisme aortique), thrombose sur artère pathologique (aggravation aiguë d'une artériopathie des MI, dissection aorto-iliaque...), thrombose sur artère saine (thrombopénie immunoallergique, syndrome des anti-phospholipides...).

L'évolution est très différente selon les patients: les tableaux d'embolie sur artère saine et de thrombose sur artère pathologique représentent les 2 extrêmes, de nombreuses formes intermédiaires sont possibles. Un membre peut supporter une ischémie aiguë pendant un délai de 6 h. Au-delà, le risque d'am-

Le syndrome de reperfusion après revascularisation est une complication générale redoutable.

putation est majeur. Il s'agit donc d'une urgence diagnostique. Dans les ischémies aiguës de MI, on compte 10% de mortalité globale, 25% d'amputations et 15% de récupération avec séquelles.

La lyse musculaire qui peut s'ensuivre est à l'origine de complications générales (métaboliques, choc hypovolémique et insuffisance rénale). Le traitement repose sur l'embolctomie après mise en place d'une héparinothérapie et d'une antalgie. Le syndrome de reperfusion après revascularisation est une complication générale redoutable.

• **La thrombose veineuse profonde TVP**

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont deux présentations cliniques de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et ont les mêmes facteurs prédisposants. La TVP est définie comme l'obstruction thrombotique d'un tronc veineux profond localisé le plus souvent au niveau des membres inférieurs: on distingue les TVP proximales (veine poplitée, fémorale, iliaque ou cave), et les TVP distales (veines jambières: tibiale postérieure et fibulaire; veines surales: veine soléaire et gastrocnémienne). Le risque d'EP est beaucoup plus important en cas de TVP proximale que distale.

La clinique seule (interrogatoire, examen clinique et recherche de contexte thrombogène) n'a qu'une valeur d'orientation et ne permet pas de confirmer le diagnostic. Le score de Wells peut être utilisé pour classer l'épisode en probabilité clinique faible (3%), intermédiaire (17%) ou forte (75%) de TVP (ou en faible ou forte probabilité). Le diagnostic de TVP doit reposer sur une méthode objective. Parmi les tests utilisés pour le diagnostic, le dosage biologique des D-dimères et l'échodoppler veineux occupent une place privilégiée.

Le traitement est urgent du fait du risque d'embolie pulmonaire; il repose essentiellement sur les anticoagulants et la contention veineuse. La thrombolyse diminue le risque d'apparition de syn-

drome post-thrombotique; cependant, au vu du risque hémorragique accru, son applicabilité est soumise à des critères stricts. Les filtres caves représentent une alternative au traitement anticoagulant lorsqu'il est contre-indiqué.

• **Le syndrome aigu des loges musculaires SALM**

Le SALM traduit une augmentation de la pression à l'intérieur d'un compartiment musculaire fermé, perturbant la fonction et la viabilité des tissus contenus dans ce compartiment. L'origine de la survenue doit être précisée: traumatisme de membre ouvert ou fermé, traumatisme des tissus mous sans fracture, immobilisation par plâtre trop serré ou pansement compressif, ostéosynthèse à foyer fermé, injection de toxiques, troubles de l'hémostase, efforts musculaires inhabituels...

La loge antérieure est le plus souvent concernée. La douleur est très intense, voire disproportionnée par rapport au mécanisme causal. Elle est majorée à la mise en tension de la musculature et à la mobilisation passive. La lyse musculaire survient dans un délai de 4 à 8 heures. La complication la plus redoutable est la nécrose ischémique de Volkmann. L'examen clinique doit comprendre une évaluation de la douleur et du réseau vasculaire. Il doit également inclure une analyse neuromotrice, notant que l'hypoesthésie et le déficit moteur apparaissent comme des signes tardifs. Une mesure de la pression intra-compartimentale peut être réalisée.

Le SALM est une urgence chirurgicale qui nécessite une fasciotomie du compartiment concerné (voire des 4 loges), une antalgie, une immobilisation, une hydratation et une surveillance rapprochée.

Les semi-urgences

• **Le syndrome chronique des loges musculaires (SCLM)**

Ce syndrome d'hyperpression effort-dépendante et réversible peut comprimer le nerf du compartiment concer-

né. La diminution du flux artériel peut provoquer une nécrose tissulaire. Ce syndrome peut s'associer à une périostite ou à des fractures de stress. La fasciotomie est le traitement de choix du SCLM.

• **Le claquage du mollet**

Il s'agit soit d'une déchirure, soit d'une contusion musculaire souvent rencontrée chez les sportifs. Le traitement est conservateur: repos, élévation du membre, compression, application de froid, AINS, et, dans les cas graves, plasma riche en plaquettes et oxygénothérapie hyperbare.

L'intérêt des différentes approches proposées à ce jour pour optimiser la cicatrisation du muscle reste débattu. Néanmoins, la mobilisation précoce est conseillée.

• **La rupture du tendon d'Achille**

Le mécanisme de la rupture est souvent indirect lors d'une accélération soudaine (tennis, squash...).

Le test de Thompson est pathognomonique d'une rupture totale: le patient est en décubitus ventral, les genoux fléchis et l'examineur comprime le mollet, ce qui provoque un léger mouvement en flexion plantaire du pied si le tendon d'Achille est intact (test négatif), alors que le mouvement est nul si le tendon est rompu (test positif). Le traitement peut être fonctionnel ou chirurgical.

• **Les fractures de fatigue**

Le tibia est le site le plus communément concerné, suivi de la fibula. Elles sont favorisées par la course à pied sur un terrain inapproprié, le surentraînement, l'ostéopénie, l'hyperpronation du membre, l'inégalité de longueur des membres inférieurs, le chaussage inadapté. Le traitement repose sur l'antalgie, la charge à la marche en fonction des douleurs, le renforcement musculaire et la correction des facteurs favorisants.

• **Les infections**

L'ostéomyélite chronique de la jambe est retrouvée dans un contexte de chirurgie

ou d'antécédents de traumatisme du membre. Un érysipèle, une cellulite, une fasciite ou une myosite devront aussi être évoqués en présence d'une jambe douloureuse tuméfiée rouge et chaude. L'approche thérapeutique est multidisciplinaire (infectiologue et chirurgiens).

• Chez l'enfant

L'ostéosarcome est la tumeur primitive osseuse la plus fréquente chez les enfants ou les adolescents, en dehors des tumeurs originaires de la moelle osseuse (lymphomes, leucémies ou myélome). La région métaphysaire du genou reste la principale localisation.

Chez le jeune adolescent sportif, la maladie d'Osgood Schlatzer est à l'origine de gonalgies antérieures.

Des pathologies plus chroniques

• L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

L'AOMI qui est en lien avec l'athérosclérose, et dont les facteurs de risque sont le tabac et le diabète, se traduit cliniquement par une claudication intermittente (douleur du membre inférieur, présente à l'effort, qui disparaît dans les 10 minutes suivant l'arrêt de l'effort).

Souvent, l'AOMI reste asymptomatique, sa prévalence est largement sous-estimée. Des mesures simples comme la mesure de l'index de pression systolique

à la cheville permettent le dépistage et le diagnostic de cette affection.

Le traitement repose sur la correction des facteurs de risque cardiovasculaire, les vasodilatateurs et le réentraînement à l'effort.

• La thrombose veineuse superficielle

La thrombose veineuse superficielle est plus fréquente que la thrombose veineuse profonde. Le diagnostic est confirmé par l'échodoppler veineux. Le traitement repose sur des mesures locales (diclofénac topique) et, chez certains patients, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est prescrite.

• Le syndrome de l'artère poplitée piégée

Ce syndrome se manifeste communément par une claudication intermittente chez le jeune adulte sans facteurs de risque cardiovasculaire. Il est dû le plus souvent à une compression de l'artère poplitée par une insertion musculo-tendineuse aberrante.

Le traitement est souvent chirurgical, dans le but de libérer les vaisseaux.

• Le syndrome radiculaire

Les douleurs radiculaires de la jambe sont principalement dues à la compression des racines L5 et S1. L'examen du rachis dorsolombaire et neurologique à la recherche des différents signes du syndrome radiculaire permet de poser le diagnostic. En l'absence de déficit moteur, le traitement est avant tout conservateur.

• La claudication neuropathique

La douleur associée à une claudication neurogène est aggravée par l'hyperextension lombaire (marche en descente) et soulagée par la flexion antérieure du rachis (signe du caddie). Elle survient dans le cadre d'un canal lombaire, constitutionnel ou étroit.

L'urgence neurochirurgicale redoutée dans cette situation est le syndrome de

la queue de cheval. Le choix thérapeutique est large: antalgie, rééducation, injection épидurale, chirurgie.

• Les syndromes tronculaires

Le nerf fibulaire commun est le nerf du membre inférieur le plus fréquemment blessé, par traumatisme direct ou par compression extrinsèque ou positionnelle au niveau de la tête fibulaire. Un vrai enclavement est rare. Lors d'enclavement du nerf saphène dans le canal de Hunter, les douleurs siègent plus fréquemment à la face médiale du genou.

Le traitement peut inclure les infiltrations de corticoïdes et, si nécessaire, la libération chirurgicale.

• Les métastases osseuses du tibia

Il s'agit d'une localisation métastatique moins fréquente que le rachis, les côtes et le fémur. Des douleurs, des fractures pathologiques, une hypercalcémie doivent faire évoquer ce diagnostic. Parmi les tumeurs primitives les plus ostéophiles, on retrouve les tumeurs mammaires, prostatiques et bronchiques. ■

Bibliographie

- Whitman B, Earnshaw J. Acute Leg Ischaemia: Call to Arms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Feb;63(2):304. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.11.024.
- Von Keudell A, Weaver M, Appleton P et coll. Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome. *Lancet.* 2015 Sep 26;386(10000):1299-1310. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00277-9.
- Di Nisio M, van Es N, Buller H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):3060-3073. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
- Van Zantvoort A, Setz M, Hoogeveen A et coll. Chronic lower leg pain: entrapment of common peroneal nerve or tibial nerve. *Unfallchirurg.* 2020 Jan;123(Suppl 1):20-24. doi: 10.1007/s00113-019-0645-5.
- Zhang A, Xu A, Ansari K et coll. Lumbar Disc Herniation: Diagnosis and Management. *Am J Med.* 2023 Jul;136(7):645-651. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.03.024.
- Dejong Lempke AF, Jackson S, Stracciolini A et coll. Adolescent exercise-related lower leg pain musculotendinous characteristics. *PM R.* 2023 Nov;15(11):1392-1402. doi: 10.1002/pmrj.12960. Epub 2023 Mar 27.
- Fouillé A, Monnier F, Ris L et coll. Low-back related leg pain: is the nerve guilty? How to differentiate the underlying pain mechanism. *J Man Manip Ther.* 2023 Apr;31(2):57-63. doi: 10.1080/10669817.2022.2092266.

L'urgence neurochirurgicale redoutée dans cette situation est le syndrome de la queue de cheval.

Cher, Chère Docteur,

Ryeqo[®] (contenant 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (E2) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone (NETA)) est **disponible et 100% remboursé depuis le 1^{er} février 2023 pour le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.**^{1,2}

En octobre 2023, l'EMA a approuvé une indication supplémentaire pour le **Ryeqo**[®] : le **traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose.**^{1,2}

Ryeqo[®] est le **premier antagoniste oral de la GnRH avec une thérapie de substitution en Europe pour le traitement des 2 indications** mentionnées ci-dessus.

***Ryeqo**[®] est **maintenant aussi 100% remboursé** dans le traitement de **deuxième ligne des symptômes de l'endométriose aux conditions suivantes** :

- chez les femmes adultes en âge de procréer
- avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose
- l'endométriose doit avoir été confirmée par visualisation directe au cours d'une intervention chirurgicale ou par un examen histologique

Présentation	Numéro national	Prix public
RYEQO [®] 40 MG/1 MG/0,5 MG COMP PELL. 84	0930687	€ 246,74



Le **traitement** (fibromes utérins ou endométriose) doit **être instauré** par un **médecin expérimenté** dans le **diagnostic et le traitement de fibromes utérins** ou d' **endométriose**.

Le prescripteur **doit préciser sur l'ordonnance que la patiente et le diagnostic répondent aux critères statutaires de prise en charge du traitement**

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

- Gedeon Richter BENELUX: T: +32 2 704 93 30 ou par e-mail : info.benelux@gedeonrichter.eu
- Irina Bastuck, Key Account Manager Luxembourg : T: +352 691 26 03 96 ou par email : bastucki@gedeonrichter.com

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

Isabelle De Walsche
Managing Director

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

▼ 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 : Alopécie. 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.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2023.

Présentation	Prix public	
RYEQO® 40 MG/ 1 MG/ 0,5 MG COMP. PELL. 84	€ 246,74	100% remboursé*



Un autre regard peut être utile

Une femme de 26 ans se présente à la consultation de Médecine interne, se plaignant d'une fatigue extrême, permanente, depuis plusieurs mois, avec somnolence et endormissements diurnes bien qu'elle dorme 8 à 12 h par jour. La patiente, bijoutière, a été mise en arrêt de travail pour épuisement professionnel, mais la situation ne fait qu'empirer.

Parmi ses **antécédents**, on note un SOPK, une notion d'hypoglycémies réactionnelles, une hypercortisolémie (IRM surrénalienne rassurante en 11/2020), une hyperprolactinémie dite iatrogène (IRM hypophysaire négative en 11/2020). On relève aussi l'exérèse de plusieurs lipomes au niveau du dos en 2015 et d'un lipome axillaire droit de 7 cm en 2018 ainsi qu'une infection COVID-19 en 2/2022.

Sur le plan familial: prolactinome chez la mère, diagnostiquée il y a de nombreuses années et traitée médicalement, père diabétique de type 2, hypothyroïdie substituée chez le frère (24 ans), qui a par ailleurs été opéré récemment de tumeurs bénignes de l'estomac (2 à 4 mm, nature non précisée) et a déjà présenté des lithiases rénales.

Le **traitement habituel** est fait de vitamine D, metformine 2x850 mg/j, pilule contraceptive, complémentation en zinc et vitamine B6.

L'examen clinique est banal hormis une sensibilité abdominale diffuse à la palpation. Une masse cervicale est palpée, évocatrice de lipomes.

En janvier 2022, une **polysomnographie** a exclu des apnées du sommeil, l'architecture de celui-ci étant globalement conservée et il n'y avait pas de mouve-

ments anormaux des membres inférieurs. La patiente est suivie semestriellement en **endocrinologie** depuis plusieurs années. Le bilan de janvier 2023 est qualifié de rassurant. En juillet 2023, le diagnostic d'hypothyroïdie frustré est retenu et un traitement par L-Thyroxine 25 µg/j est débuté, sans impact sur la fatigue.

L'historique des **biologies** est alors examiné. On y trouve une tendance à la microcytose globulaire sans anémie (depuis mars 2018), sans carence en fer, vitamine B12 ou B9, une calcémie systématiquement un peu haute (calcium ionisé et PTH non dosés). La vitamine D est correcte. Le cortisol matinal est toujours discrètement majoré, mais le cortisol libre normal à 2 reprises et l'ACTH est normale. La prolactine est haute sauf sur le dernier prélèvement (janvier 2023). La macroprolactine est normale (20%) en juillet 2022. Les tests thyroïdiens sont restés dans les normes. Séroconversion pour EBV et CMV, sérologie négative pour HIV.

Un **nouveau prélèvement sanguin** est réalisé confirmant une calcémie (totale et ionisée) légèrement augmentée en regard d'une PTH discrètement augmentée. La supplémentation en vitamine D est arrêtée et l'exploration débutée: la scintigraphie des parathy-

roïdes (^{99m}Tc-sestamibi) conclut en un adénome parathyroïdien polaire supérieur gauche. L'échographie couplée est congruente. La cortisolurie de 24 h est mesurée à 3 reprises et est normale.

L'endocrinologue, informé des résultats, adresse immédiatement la patiente en chirurgie pour exérèse de l'adénome. Cependant, vu le tableau clinique et l'ancienneté des anomalies biologiques, nous temporisons et adressons la patiente en centre universitaire pour avis et étude génétique. En effet, l'hyperparathyroïdie primaire chez une jeune femme, associée à de multiples lipomes, à une hyperprolactinémie et à une hypercortisolémie fluctuantes, à des antécédents maternels d'adénome hypophysaire, avec un frère opéré de tumeurs gastriques et ayant présenté des lithiases rénales à un jeune âge doit faire exclure une néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

La famille est invitée à réaliser une biologie de routine. Seuls les résultats du père nous sont transmis: il présente une hyperparathyroïdie avec hypercalcémie ionisée modérée a priori asymptomatique. Il fera aussi l'objet d'un dépistage génétique. Après 5 mois, le test génétique rentrera positif pour le variant c.841 G>A, p.(Gly281Arg) du gène *MEN1* à l'état hétérozygote. Ce variant est confirmé, hérité du père. ■



AXURA® 20 mg 1x par jour

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

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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





Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) ou syndrome de Wermer

Le NEM1 est un syndrome de prédisposition aux tumeurs endocrines, rare, à transmission autosomique dominante, en relation avec des mutations hétérozygotes du gène *MEN1* situé sur le chromosome 11q13. Il s'agit d'un syndrome complexe réduisant l'espérance de vie. Sa prévalence dans la population générale est estimée à 1 à 9 cas sur 100.000.

MEN1 est un gène suppresseur de tumeur codant pour la protéine ménine, impliquée dans la régulation de la transcription des gènes. Il a une forte pénétrance: plus de 95% des porteurs de mutation présenteront des manifestations avant l'âge de 50 ans.

Manifestations majeures: les 3 P (Parathyroïd, Pancréatic, Pituitary)

- Adénomes parathyroïdiens: 95%
- Tumeurs neuroendocrines (TNE) duodéno-pancréatiques: 80%
- Adénomes hypophysaires (AH) antérieurs: 50%

Manifestations mineures:

- TNE thymique, pulmonaire et gastrique
- Adénome corticosurrénalien
- Cancer du sein

- Méningiome
- Lipomes sous-cutanés et viscéraux, hibernomes
- Collagénome, angiofibrome

Le diagnostic doit être posé rapidement, pour le cas index et sa famille, par un dépistage en cascade, d'autant plus que des données récentes suggèrent que les manifestations surviennent à un âge plus précoce dans les générations suivantes. Dès que le diagnostic est posé, le patient est suivi selon un programme comprenant des visites cliniques et des dépistages biochimiques et radiologiques, idéalement dans un centre d'expertise avec une équipe pluridisciplinaire dédiée.

Le diagnostic clinique est posé en présence de 2 des 3 manifestations majeures.

Chez les enfants, le test génétique est recommandé le plus tôt possible, au plus tard à l'âge de 10 ans pour débiter le dépistage dès la 2^e décennie.

Le diagnostic familial est posé lorsque le patient présente une manifestation majeure et a un parent au 1^{er} degré NEMI. Une confirmation génétique est souhaitable, car on ne peut exclure une manifestation sporadique.

Le diagnostic génétique est le test de confirmation. Les lignes directrices recommandent actuellement un test génétique lors d'un diagnostic clinique ou familial, chez tous les parents au 1^{er} degré du cas index et chez les patients suspects, à savoir:

- H-PTH 1e avant l'âge de 30 ans
- H-PTH multiglandulaire
- Gastrinome ou TNE pancréatiques multiples à tout âge
- 2 tumeurs liées au NEM I ne répondant pas aux critères cliniques.

Chez les enfants, le test est recommandé le plus tôt possible, au plus tard à l'âge de 10 ans pour débiter le dépistage dès la 2e décennie. En effet, 12 à 70% des patients NEMI en âge pédiatrique présentent des manifestations, l'âge médian d'apparition étant 14-17 ans. L'H-PTH est très présente, mais asymptomatique dans > 80% des cas. Un tiers des enfants symptomatiques présentent un AH et 17-40% des enfants, une TNE duodéno-pancréatique. Bien que rare, une franche malignité est décrite.

Lors d'un diagnostic clinique, 5-10% des tests génétiques sont négatifs. Chez ces patients, la maladie semble moins agressive: manifestations à un âge plus avancé, pas de 3e manifestation majeure, espérance de vie non réduite.

1. L'hyperparathyroïdie primaire (H-PTH 1°)

Il s'agit de la manifestation la plus fréquente et souvent inaugurale du NEM I. Au moins 50% des sujets pédiatriques dépistés prospectivement présentent des signes d'H-PTH 1°, rarement avant l'âge de 10 ans, le plus souvent asymptomatique alors que l'H-PTH symptomatique est généralement observée dans la 3^e décennie.

Dans le NEMI, l'H-PTH est multiglandulaire (atteinte souvent asymétrique et asynchrone), la densité minérale osseuse (DMO) inférieure à celle des patients avec H-PTH 1e sporadique, la lithiase urinaire fréquente à un jeune âge et la prévalence d'insuffisance rénale stade III chez les patients de 20 à 59 ans semble être plus élevée que dans la population générale du même âge.

Le traitement est chirurgical. La plupart des experts recommandent une exploration cervicale bilatérale identifiant les 4 glandes et une parathyroïdectomie subtotale avec thymectomie cervicale concomitante. Le but est d'obtenir une eucalcémie le plus longtemps possible, en prévenant de l'hypoparathyroïdie (h-PTH) et en facilitant une éventuelle réintervention. Il n'y a cependant pas de consensus: certains préconisent une approche initiale plus progressive pour les patients présentant une maladie unilatérale à l'imagerie préopératoire, en réséquant les glandes et le thymus cervical d'un seul côté. Outre l'eucalcémie durant plusieurs années, cela permettrait d'atteindre un pic de masse osseuse, sans courir le risque d'h-PTH. Les opposants à cette technique évoquent un grand taux d'échec. La décision sera prise en accord avec le patient et/ou ses parents après avoir évalué le rapport risques/bénéfices individuel.

Le moment optimal de l'intervention chez les patients présentant une H-PTH légère et asymptomatique est aussi débattu, en particulier chez les enfants. On ignore en effet les conséquences d'une H-PTH légère ou d'une H-PTH sur le pic de DMO ou sur le développement en général.

2. Les tumeurs neuroendocrines

a. Les TNE duodéno-pancréatiques (dpTNE)

Les directives actuelles conseillent de débiter la surveillance du pancréas par imagerie à l'âge de 10 ans alors que d'autres préconisent 16 ans en l'absence de signes et symptômes.

Les **TNE pancréatiques NF** sont les plus fréquentes et la probabilité cumulée d'en développer augmente avec l'âge (8,6% à 15 ans, 12% à 18 ans, 16,1% à 21 ans et 80% à 80 ans).

Pour le **diagnostic**, les marqueurs tumoraux chromogranine A, polypeptide pancréatique ou glucagon n'ont aucun rôle et l'imagerie en est l'élément clé. Bien que l'écho-endoscopie (EUS) soit la méthode la plus sensible, elle est invasive, opérateur-dépendante et peut manquer des tumeurs de la queue du pancréas. L'IRM est plus sensible que le scanner et évite l'irradiation d'un patient qui doit être surveillé à vie. Pour la détection des métastases, l'EUS doit toujours être associée à un autre type d'imagerie.

Des études ont montré que la croissance annuelle des petites TNE pancréatiques NF (< 2 cm) est comprise entre 0,1 et 1,32 mm; un intervalle de 2-3 ans après une imagerie négative initiale semble opportun en l'absence de signes cliniques. La plupart de ces petites tumeurs sont indolentes, mais progressent. Si la surveillance active est choisie, l'intervalle doit être personnalisé en fonction de la croissance. La 1^{re} image comparative est conseillée après 6 à 12 mois puis, si les tumeurs sont stables, peut n'être répétée qu'après 1 à 2 ans. On peut utiliser l'IRM ou l'IRM en alternance avec l'EUS.

Lors du diagnostic de dpTNE, des métastases à distance sont observées chez 15-30% des patients, principalement liées à des TNE pancréatiques NF et à des gastrinomes, constituant l'une des causes de décès les plus importantes liées au NEMI. Le taux de survie à 5 et 10 ans lors d'une dpTNE métastatique est de respectivement 65% et 50% alors que, sans métastase hépatique, il est de 95% et 86%.

La stratification précise du risque est actuellement la principale préoccupation: quels patients ou quelles tumeurs sont les plus à risque et justifient une

surveillance et un traitement plus agressifs? Si de nombreuses données ont été recueillies, la prise en charge personnalisée des dpTNE, basée sur le risque, n'est pas encore possible bien que l'on ait mis en évidence des corrélations génotype-phénotype avec des génotypes spécifiques associés à une évolution naturelle plus sévère (données non validées). Par ailleurs, plusieurs biomarqueurs tissulaires et sanguins potentiellement pronostiques se sont développés ces dernières années pour les TNE pancréatiques NF, ouvrant des perspectives de biopsie liquide pour la stratification du risque.

Les **gastrinomes** d'origine duodénale (pénétrance 30%) surviennent généralement vers 30-35 ans. Ils sont généralement de petite taille, mais des métastases ganglionnaires régionales sont trouvées jusque dans 80% des cas au moment du diagnostic. Celles-ci ne semblent toutefois pas impacter significativement la survie globale. Les patients NEMI sont dépistés par mesure annuelle du taux de gastrine sérique à jeun. L'usage répandu des inhibiteurs de la pompe à protons complique cependant le diagnostic biochimique. En cas de suspicion, l'IRM et le scanner sont d'une utilité limitée (tumeurs souvent petites, multiples, sous-muqueuses). Une oesophago-gastro-duodénoscopie (OGD)/EUS doit être réalisée à la fois

pour localiser potentiellement le gastrinome, rechercher une TNE gastrique et évaluer les complications de l'ulcère gastroduodénal. Vu la présence fréquente de métastases ganglionnaires régionales, le PET-CT peut être utile pour une stadification correcte. Les TNE pancréatiques et les gastrinomes étant souvent multiples, il peut cependant être difficile d'attribuer ces métastases à la TNE primaire correcte.

Le taux de survie global à 5 et 10 ans est respectivement de 83% et 65% chez les patients NEMI avec gastrinome. Une taille > 2 cm et un âge > 40 ans sont indépendamment associés au développement de métastases à distance et à la mortalité.

Les **insulinomes** (pénétrance 10-15%) peuvent survenir à un jeune âge. Une étude de cohorte internationale indique que la moitié des patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 30 ans. Ils ont généralement un bon pronostic et des métastases à distance sont rarement observées. La plupart des TNE pancréatiques multiples comprennent un seul insulinome et plusieurs TNE pancréatiques NF. L'identification correcte de l'insulinome (PET-CT au ⁶⁸ Ga-Exendin-4) est importante pour définir la stratégie chirurgicale.

Notons que les **TNE gastriques** sont presque exclusivement observées chez les patients atteints d'un gastrinome et une OGD est recommandée au moins tous les 3 ans en cas d'hypergastrinémie.

Traitement

La chirurgie est actuellement le seul traitement curatif des dpTNE liées au NEMI. Elle est associée à une morbidité élevée à court et long terme. L'indication, le calendrier et la technique doivent être bien évalués d'autant plus que de nouvelles TNE peuvent se développer dans le tissu restant.

Le consensus actuel indique la résection pour les dpTNE NF > 2 cm ou en

progression. La présence de ganglions lymphatiques suspects et un grade OMS ≥ 2 peuvent aussi guider la décision.

Par ailleurs, les traitements biologiques et chimiothérapies des dpTEM peuvent se révéler utiles en cas de métastases, mais les essais cliniques manquent pour le NEMI.

La chimioprévention des TNE pancréatiques liées au NEMI mérite d'être considérée: une petite étude a comparé le lanréotide, un analogue de la somatostatine, à une surveillance active standard. Elle a montré une amélioration de la survie sans progression dans le groupe lanréotide. Cependant, un patient a développé des métastases hépatiques dans les 2 groupes. Cette étude a de nombreuses limites et nécessite une confirmation dans un essai randomisé en double aveugle.

Pour les **gastrinomes** liés au NEMI, il reste une controverse sur le quand et le comment intervenir.

Les **insulinomes** localisés sont une indication chirurgicale. Étant donné les meilleurs résultats de la fonction pancréatique à LT et le jeune âge des patients, l'énucléation semble la meilleure option si elle est réalisable, à condition que d'autres tumeurs concomitantes n'imposent pas une stratégie différente.

b. Les TNE thoraciques (tho-TNE)

Les TNE thymiques (thy-TNE) sont une des manifestations les plus agressives liées au NEMI. Avec une prévalence de 2 à 8%, elles sont responsables de 20% des décès. Plus de 50% des cas publiés présentaient des métastases à distance lors du diagnostic, qui a généralement lieu dans la 5^e décennie (1 seul cas publié chez un adolescent). La survie à 10 ans est de 33%. Ces thy-TNE surviennent essentiellement chez les hommes et sont moins présentes chez les asiatiques. L'identification précoce de cette tumeur rare est difficile: la plupart des cas n'ont pas été détectés lors de la surveillance dans les cohortes. La

Les tumeurs pancréatiques non fonctionnelles sont les plus fréquentes parmi les tumeurs duodéno-pancréatiques, suivies par les gastrinomes et les insulinomes.

thymectomie prophylactique lors de la parathyroïdectomie initiale est préconisée pour réduire (sans le supprimer) le risque de thy-TNE ultérieure.

Des **tumeurs pulmonaires** confirmées histologiquement sont observées chez environ 5% des patients NEMI, mais il existe des lésions radiologiquement suspectes chez 22 à 29% d'entre eux. Il s'agit généralement de carcinoïdes typiques détectés par le dépistage (< 20% sont symptomatiques lors du diagnostic). Ces tumeurs sont principalement observées chez les adultes (2 cas signalés chez des adolescents) et sont rarement fonctionnelles. Globalement, elles ne semblent pas avoir d'impact sur la survie globale liée au NEMI. Le temps de doublement de la tumeur serait de l'ordre de 12 ans. Une croissance inattendue et une évolution agressive peuvent cependant se voir. Une étude récente qui doit être validée fait état d'une survie significativement plus élevée lors d'une TNE pulmonaire liée au NEMI par rapport aux tumeurs pulmonaires sporadiques. Dans les TNE pulmonaires histologiquement confirmées, des métastases ganglionnaires étaient présentes chez 31 à 37% des patients et des métastases à distance chez 3 à 16%. Dans une cohorte, le sexe masculin, un carcinoïde atypique, une atteinte ganglionnaire et des métastases à distance étaient associés à une moindre survie.

Le traitement des adénomes hypophysaires liés au NEMI n'est pas différent de celui des cas sporadiques et les données récentes montrent des réponses thérapeutiques similaires.

Les lignes directrices recommandent un dépistage des thy-TNE par imagerie tous les 1 à 2 ans. Aucune ligne directrice n'est disponible quant au moment optimal pour une l'intervention en présence de petites TNE pulmonaires.

3. Les adénomes hypophysaires

Mieux identifiés dans le NEMI grâce au dépistage et à l'imagerie performante, les AH ont une prévalence de 50% au cours de la vie. Il s'agit le plus souvent de prolactinomes (28-45%) et de microadénomes NF à comportement indolent, avec un excellent pronostic et une bonne réponse au traitement. Ils montrent une légère prédominance féminine; l'âge moyen du diagnostic se situe dans la 4^e décennie, mais on peut les trouver chez les enfants, rarement avant 10 ans. Ils peuvent être la 1^{re} manifestation du NEMI.

La majorité des prolactinomes sont des microadénomes (62-70%). Les autres AH fonctionnels sont plus rares, tout comme les AH multifocaux (plus fréquents toutefois que les AH multiples sporadiques). Comme dans les cas sporadiques, les tumeurs sécrétant l'hormone de croissance sont plus souvent des macro-adénomes alors que les tumeurs sécrétant l'ACTH sont généralement des microadénomes.

Le traitement des AH liés au NEMI n'est pas différent de celui des cas sporadiques et les données récentes montrent des réponses thérapeutiques similaires.

4. Cancer du sein

Le cancer du sein est reconnu comme faisant partie du syndrome NEMI chez la femme (risque x2,8 - diagnostic 15 ans plus tôt que dans la population générale). Les manifestations cliniques peuvent déjà être observées à l'âge pédiatrique et il est conseillé de commencer le dépistage au cours de la 2^e décennie. Le suivi d'une cohorte néerlandaise a montré que cette augmentation du



risque n'était pas associée à d'autres FR de cancer du sein ou à un risque familial. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur le bénéfice du dépistage précoce.

En conclusion, le NEMI est une pathologie héréditaire à forte morbi-mortalité. Grâce au dépistage génétique et à l'imagerie performante, le suivi permet aujourd'hui l'identification précoce de TNE de petite taille, indolentes et NF, améliorant les résultats par des interventions précoces. Il reste cependant à mieux définir le rapport-bénéfice/risque des interventions précoces en identifiant les tumeurs à évolution agressive. ■

Références:

- Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Oct;97(4):409-423. doi: 10.1111/cen.14727. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35319130; PMCID: PMC9540817.
- Ramamoorthy B, Nilubol N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome Pancreatic Neuroendocrine Tumor Genotype/Phenotype: Is There Any Advance on Predicting or Preventing? *Surg Oncol Clin N Am*. 2023 Apr;32(2):315-325. doi: 10.1016/j.soc.2022.10.008. PMID: 36925188; PMCID: PMC10348402.
- Waguespack SG. Beyond the «3 Ps»: A critical appraisal of the non-endocrine manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 17;13:1029041. doi: 10.3389/fendo.2022.1029041. PMID: 36325452; PMCID: PMC9618614.

cées d'intelligence artificielle (IA) pour dévoiler une nouvelle compréhension de l'hétérogénéité du DT1, en se focalisant notamment sur le décryptage des phénotypes glycémiques complexes de cette maladie.

«Pour la première fois, nous avons identifié sept phénotypes glycémiques distincts dans une cohorte bien caractérisée de 618 personnes vivant avec le diabète de type 1», explique le Dr Fagherazzi. «Notre méthode innovante d'IA nous a permis de visualiser ces phénotypes dans une représentation en deux dimensions, ce qui nous a permis de mieux décrire la complexité de la maladie.»

La méthodologie de l'étude s'est basée sur des données collectées à partir de technologies numériques de traitement du diabète, telles que les dispositifs de surveillance continue du glucose, soulignant l'importance croissante de la santé numérique dans l'avancement de la recherche médicale et des soins aux patients.

Cette recherche pionnière souligne l'engagement du LIH en faveur de l'innovation dans les soins de santé et sa volonté d'améliorer les résultats pour les personnes atteintes de DT1.

Un outil pour les cliniciens

Unique en son genre, cette étude ne se contente pas d'identifier les phénotypes glycémiques, mais aussi leurs associations

avec les facteurs socio-économiques, les marqueurs de risque cardiovasculaire, le traitement du diabète et les complications liées à la maladie.

Cette approche ouvre la voie à des stratégies de soins plus personnalisées, adaptées au profil unique de chaque patient. En outre, l'équipe a mis au point un outil en ligne qui projette les patients sur la visualisation des données de leurs résultats, offrant ainsi aux professionnels de la santé une ressource pratique pour appliquer ces connaissances dans le monde réel. Cet outil est accessible à l'adresse: <https://sfdt1.shinyapps.io/sfdt1/>.

Le Dr Fagherazzi souligne que «les résultats de notre étude auront des implications significatives pour la pratique clinique, permettant aux diabétologues de concevoir des interventions plus précises et plus efficaces qui tiennent compte de l'hétérogénéité des profils glycémiques dans le diabète de type 1».

À l'avenir, ces phénotypes glycémiques devront être analysés plus en détail en ce qui concerne l'incidence des complications liées au diabète afin de démontrer leur utilité clinique pour les soins du diabète et les stratégies de prévention tertiaire.

«Notre travail devrait maintenant être reproduit dans d'autres études prospectives afin d'évaluer si le profil glycémique

peut prédire les résultats chez les personnes atteintes de diabète de type 1», conclut le Dr Fagherazzi.

Financement et collaborations

Elle a été réalisée en collaboration avec la Plateforme de Bioinformatique au LIH et les institutions partenaires du consortium SFDT1. Le travail a été rendu possible grâce au soutien institutionnel de la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD), de la Société Francophone du Diabète (SFD) et du LIH, ainsi que des partenaires suivants: Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD), Fédération Française des Diabétiques, Lilly, Abbott, Air Liquide Healthcare, Novo Nordisk, Sanofi, Insulet, Medtronic, Dexcom, Ypsomed, Lifescan et Sur les Pas de So. ■

L'étude a été publiée en mai 2024 dans Diabetologia, le journal de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD), sous le titre complet: «Heterogeneity of glycaemic phenotypes in type 1 diabetes» (<https://doi.org/10.1007/s00125-024-06179-4>).



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

Vers une santé connectée: comment le Dossier de Soins Partagé (DSP) et le Carnet de Vaccination Électronique (CVE) optimisent votre pratique médicale

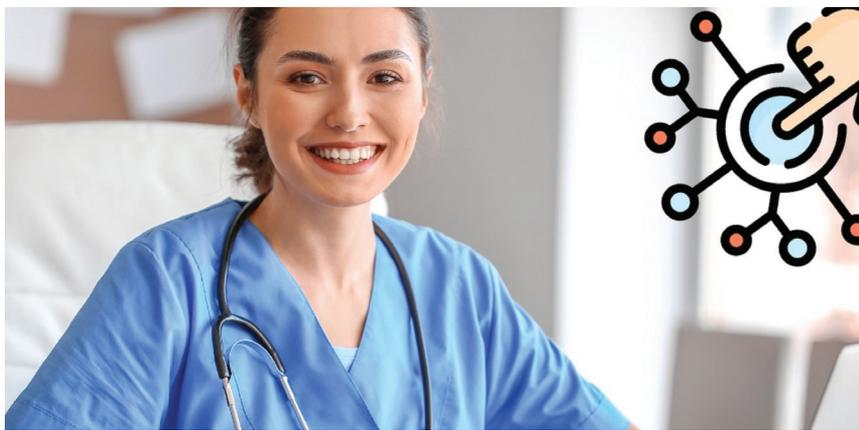
Le système de santé évolue rapidement, intégrant de plus en plus les nouvelles technologies pour faciliter le suivi médical des patients et améliorer les soins. Au Luxembourg, deux services majeurs de cette transformation sont le Dossier de Soins Partagé (DSP) et le Carnet de Vaccination Électronique (CVE), mis à disposition par l'Agence eSanté Luxembourg. En tant que professionnel de santé, ces outils offrent des avantages considérables pour optimiser votre pratique et renforcer la qualité des soins prodigués à vos patients.

Le Dossier de Soins Partagé (DSP)

est un dossier de santé électronique sécurisé centralisant les principales informations médicales des patients (résultats d'exams, rapports médicaux, imagerie médicale, comptes rendus d'hospitalisation, etc.). Voici comment le DSP peut améliorer votre pratique:

- **Accès rapide aux informations de santé:** Le DSP vous permet de consulter rapidement et facilement les informations médicales essentielles de vos patients. Cela améliore l'efficacité de vos consultations et vous aide à prendre des décisions éclairées.
- **Sécurité et confidentialité renforcées:** Les patients contrôlent l'accès à leurs informations médicales, assurant que seuls les professionnels de santé autorisés puissent consulter leur dossier. Cela renforce la confiance des patients et vous permet de travailler en toute sécurité.
- **Centralisation des données médicales:** En centralisant les informations médicales, le DSP élimine les doublons et les pertes d'informations. Vous bénéficiez ainsi d'une vision complète et à jour de l'historique médical de vos patients, facilitant un diagnostic précis et un suivi optimal.
- **Amélioration de la coordination des soins:** Le DSP permet à tous les professionnels de santé autorisés impliqués dans le suivi d'un patient d'accéder aux informations. Cette coordination accrue réduit les risques d'erreurs médicales et améliore la qualité des soins.

Le Carnet de Vaccination Électronique (CVE) est un outil numérique



conçu pour enregistrer et suivre les vaccinations des patients. Il offre des avantages significatifs pour les médecins vaccinateurs:

- **Suivi précis des vaccinations:** Le CVE conserve un historique détaillé des vaccins administrés. Vous pouvez facilement vérifier le statut vaccinal de vos patients, planifier les rappels nécessaires et assurer une couverture vaccinale complète.
- **Accès facilité aux données vaccinales:** Le CVE est consultable à tout moment, vous permettant de vérifier rapidement les informations vaccinales de vos patients lors des consultations, sans avoir à chercher dans des dossiers papier.
- **Notifications de rappels automatisées:** Le CVE peut envoyer des notifications de rappel aux patients lorsqu'une nouvelle vaccination est nécessaire. Cela améliore la couverture vaccinale et réduit les risques de

maladies évitables, tout en allégeant votre charge administrative.

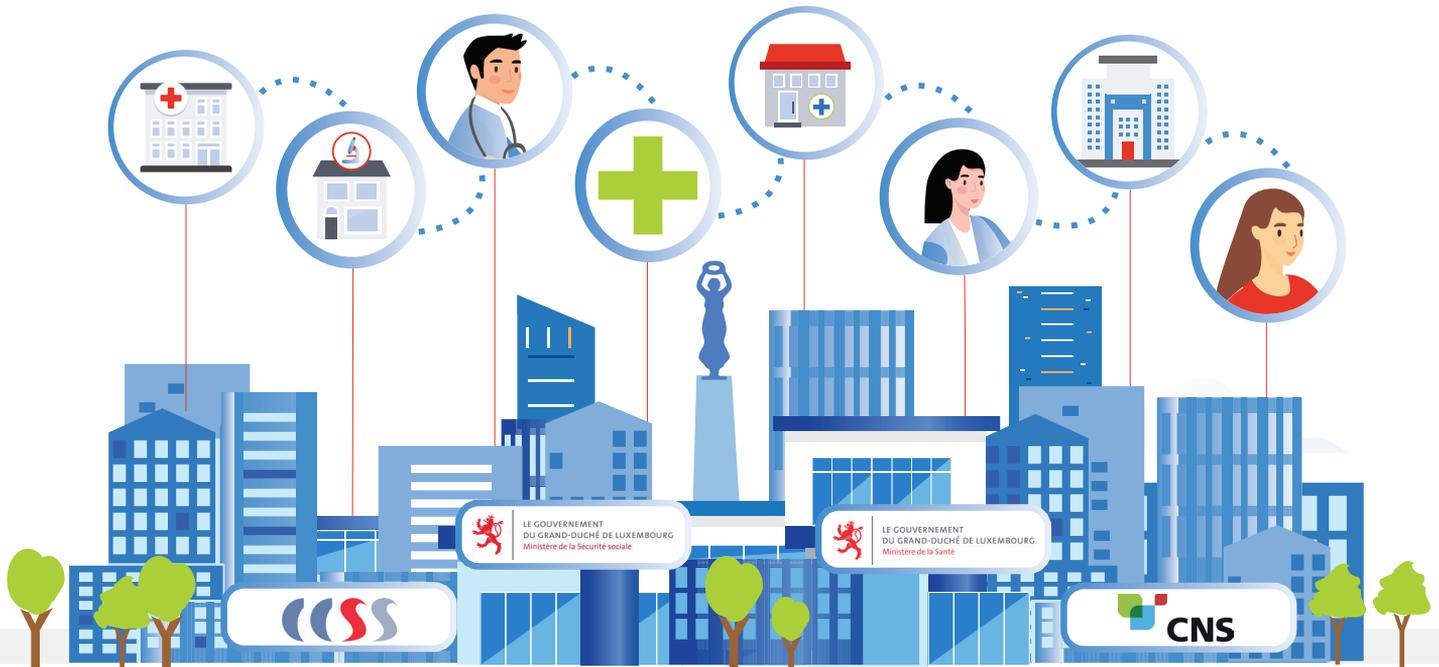
En conclusion, le DSP et le CVE modernisent la pratique médicale en améliorant l'accès à l'information, la coordination des soins et l'engagement des patients. En tant que médecin, ces outils numériques vous permettent de fournir des soins plus précis, plus sécurisés et plus efficaces. En adoptant ces technologies, vous participez activement à la modernisation du système de santé et à la mise en place d'un parcours de soins centré sur le patient, renforçant ainsi la qualité des soins que vous prodiguez. ■

Plus d'infos sur l'utilisation de ces services?

Contactez le Helpdesk de l'Agence eSanté:

- par téléphone au (+352) 27 12 50 18 33
- par e-mail à l'adresse helpdesk@esante.lu





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 ou en utilisant le code QR en bas.



Le Château & Spa de la Cueillette

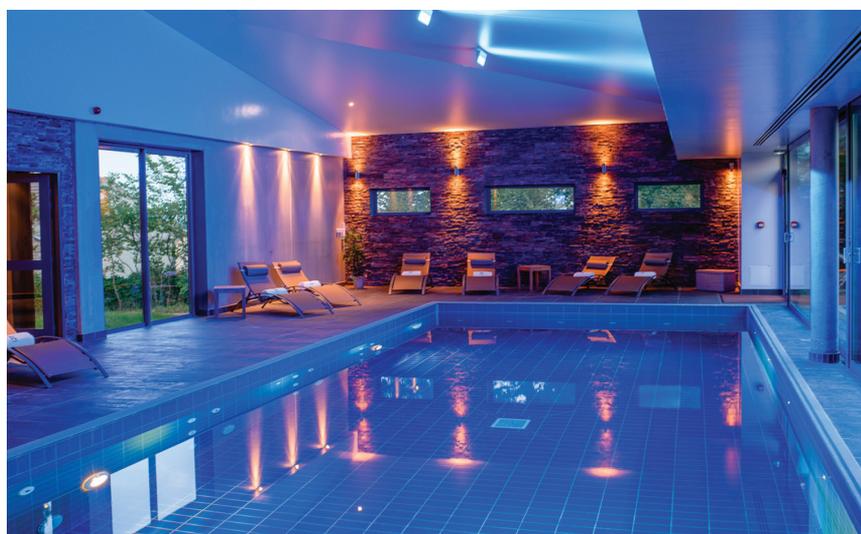
L'Histoire mêlée à la modernité

À Meursault, en Côte-d'Or, niché au cœur des vignes, découvrez le Château & Spa de la Cueillette, un véritable écrin de bien-être typiquement bourguignon.

Au sein de l'ancien château de Cîteaux, où l'architecture du 19^e siècle se marie à des caves cisterciennes d'exception, La Cueillette éveille vos sens à travers une expérience émotionnelle unique. Gastronomie raffinée, hôtellerie chaleureuse et bien-être au naturel vous invitent à renouer avec l'émerveillement, une promesse portée par la magie de la Bourgogne.

L'hôtel

Dans un écrin de douceur contemporain, baignées de lumière et offrant une vue sur les vignes du vieux Clos, le parc et les toits des dépendances, les 19



chambres et suites de La Cueillette invitent à la sérénité. Mariant harmonieusement le charme historique du château et le confort moderne, ce havre de paix est propice au bonheur et au bien-être.

Le Spa de Fruitithérapie

Au sein d'une extension de 500 m² dédiée au bien-être, le Spa de La Cueillette vous invite à la détente. Piscine intérieure chauffée, jacuzzi, hammam et sauna composent l'espace aquatique, tandis qu'une salle de repos avec tisanderie et un solarium vous permettent de vous évader.

Trois cabines duo et une cabine solo invitent à découvrir le concept unique au monde de Fruitithérapie du docteur Garnier, qui révèle la nature de toutes les beautés en s'appuyant sur le pouvoir antioxydant et sublimateur des petits fruits rouges biologiques de Bourgogne, à travers une ligne complète de produits de soin, de rituels signature et de protocoles personnalisés.

La Table de la Cueillette

Dans l'écrin majestueux du 19^e siècle de la salle à manger du château, le chef japonais Takashi Kinoshita vous invite à

Gastronomie raffinée, hôtellerie chaleureuse et bien-être au naturel vous invitent à renouer avec l'émerveillement, une promesse portée par la magie de la Bourgogne.



une expérience gastronomique unique. Sa vision et sa technique d'orfèvre se mêlent pour réinventer avec légèreté la cuisine française traditionnelle.

Le Bistrot de la Cueillette

Sur la terrasse pavée entourant une fontaine fleurie, à l'image d'une place de village, ou dans la chaleureuse salle à manger; le Bistrot de la Cueillette vous accueille pour des déjeuners et dîners sans hâte, sous le signe des traditions bourguignonnes. Gourmandise et générosité sont au rendez-vous dans vos assiettes, pour savourer le temps qui passe, car c'est souvent autour d'une table que l'on partage les plus beaux moments.

Séminaires

À 5 minutes de Beaune, le Château & Spa de la Cueillette est l'adresse idéale pour vos séminaires, journées d'étude et team building en Bourgogne. Une salle d'étude, équipée pour des séances productives, ainsi que des séminaires thématiques, alliant bien-être au Spa et dégustation de vins d'exception, sauront répondre à vos attentes. ■

La Cueillette à Meursault
Tél.: +33 3 80 20 62 80
la.cueillette.com





Soirée

Showtek

Showtek, le célèbre duo électro mondialement connu, vous attend pour un show unique au Luxembourg. Ils ont débuté comme DJ/producteurs de Hardstyle, avec le célèbre «FTS», hymne Hardstyle numéro 1 au monde à ce jour, et ont évolué pour devenir des leaders de la scène EDM (Electro Dance Music).

Avec leurs hits planétaires comme «Bad» qui a été écouté plus d'un milliard de fois et «Booyah», ces frères légendaires ont secoué les charts mondiaux et collaboré avec des stars comme Major Lazer et David Guetta.

Avec leur dernier album, «360 YELLOW», ils atteignent de nouveaux sommets dans leur évolution musicale en explorant des horizons musicaux variés, en rendant hommage à leurs racines hardstyle et à leur statut de pionniers dans l'EDM. Préparez-vous à danser toute la nuit!

Vendredi 27 septembre 2024 au CHAPITO du Casino 2000 à 22h30.
Tarif: 20 € - casino.lu

Aventure

Euro Space Center

L'Euro Space Center, parc à thème unique en Europe dédié à l'espace, ouvre ses portes aux apprentis astronautes pour une exploration captivante de l'Univers.

Découvrez un centre interactif, des attractions à la pointe de la technologie et une équipe d'animateurs passionnés par l'aérospatiale. Que vous soyez en famille, entre amis ou entre collègues, embarquez pour un voyage aux confins de l'infini et approchez les étoiles.

L'innovation étant au cœur de l'espace, l'Euro Space Center utilise les nouvelles technologies pour offrir à ses visiteurs une expérience immersive hors du commun.



Euro Space Center - 1, rue devant les Hêtres - B-6890 Transinne - Tél: + 32 61 65 01 33 - eurospacecenter.be

Nature

Päiperleksgaart ou Jardin des Papillons

À la recherche d'une escapade insolite? Rendez-vous au Jardin des Papillons, un havre de paix dédié aux amoureux de la nature. Parcourez son vaste jardin tropical de plus de 600 m², où volent gracieusement des centaines de papillons exotiques dans une atmosphère chaude et humide. Ce véritable éden offre un refuge aux papillons venus des quatre coins du monde.

Plongez au cœur du fascinant cycle de vie de ces créatures délicates. Après l'accouplement, les femelles déposent leurs œufs, qui donneront naissance à de petites chenilles. Une fois le cocon tissé, la métamorphose s'opère pour laisser place à un magnifique papillon.

Le climat tropical de la serre a également séduit de nombreuses autres espèces, comme les cailles chinoises, les caméléons, les tortues et quelques oiseaux. Sans oublier un essaim d'abeilles, qui évolue en parfaite harmonie dans cet environnement préservé.

Laissez-vous envoûter par la flore luxuriante et les couleurs chatoyantes des fleurs, qui confèrent à ce jardin une atmosphère idyllique et propice à la rêverie.

Päiperleksgaart à Grevenmacher papillons.lu



Relaxine

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

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

30 comprimés pelliculés

Prix public : € 12,25

N° national : 0243687



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

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables : Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03 - 1210 BRUXELLES. Site internet: www.notifierunefetindesirable.be et e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpv@chru-nancy.fr; Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax :

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

(+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615.

4.9. Surdosage : Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique :** Données non fournies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients : Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités :** Sans objet. **6.3. Durée de conservation :** 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons), 30 et 60 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés).

6.6. Précautions particulières d'élimination : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : info@trenker.be

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AU LUXEMBOURG : 1997120903. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. MODE DE DÉLIVRANCE :** Délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

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

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

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

Juillet 2024

Lundi 22 juillet de 13h à 15h
DIGITAL HEALTH PROMOTION AND HEALTH EDUCATION GIVEN THAT WE HAVE GENERATIVE AI: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

Orateur: Dr Victor Villalobos, behavioral designer

Lieu: LIH Edison, Curie/Pasteur room (3rd floor), 1B rue Thomas Edison, L-1445 Strassen

Info: lih.lu



Septembre 2024

Vendredi 20 septembre de 8h à 13h
CONFÉRENCE: ENQUÊTES DE SANTÉ EN POPULATION GÉNÉRALE AU LUXEMBOURG

Lieu: Mama Shelter, 2 rue du Fort Niedergruenewald, L-1616 Luxembourg

Info: sante.public.lu

Mercredi 25 septembre de 17h30 à 18h30
COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Rückenschmerzen im Nachwuchsleistungssport

Orateur: Dr Michael Cassel (Universität Potsdam)

Info: chl.lu / slms.lu

Octobre 2024

Mardi 1^{er} octobre
LET'S TALK ABOUT SEX PUBERTÉ ET ANATOMIE

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

Info: cesas.lu

Mercredi 16 octobre 2024
de 12h à 17h45

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE ET TRANSLATIONNELLE – JRMT
MEDICAL AND TRANSLATIONAL RESEARCH DAY



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

Info: www.chl.lu

Programme

semper.news/JRMT

- 12h00-13h00** Welcome and Lunch speakers and registrants
- 13h00-13h10** Intro CHL - LIH - LCTR
- 13h10-13h45** A prospective cohort study of patients with Inflammatory Bowel Disease: A Trans-Regional Digital Health Effort
Unlocking the Potential of Artificial Intelligence and Data Science in Health Care: Clinnova
- 13h45-14h00** Centre for Rare Childhood Diseases: Towards an area of excellence in rare disease research in Luxembourg
- 14h00-14h15** Parkinson's disease: from basic research to clinical research, and to the development of the use of new technology
- 14h15-14h20** Experience of a patient in the clinical study PADOVA
- 14h20-14h35** Clinical Research on Digital Medical devices and services
- 14h35-14h45** Questions
- 14h45-15h15** Coffee break/Meet the sponsors/Poster sessions
- 15h15-15h40** Microbiome-derived, immunogenic molecules and their role in the prognosis of immunotherapy for cancer (ImMi-Tx)
- 15h40-16h05** Implementation of phase I studies in trauma surgery and neurosurgery in Luxembourg: a CHL-LIH collaboration
- 16h05-16h20** Institut National du Cancer (INC)
- 16h20-16h40** Cardiac arrest: clinical and translational research in Luxembourg
- 16h40-16h55** Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL)
- 16h55-17h15** Questions & Conclusion
- 17h15-17h45** Cocktail networking





Wasabee
Health Solution

Réinventez l'attente

Novembre 2024

Mercredi 13 novembre JOURNÉE TOOLKIT «LET'S TALK ABOUT SEX!»

Lieu: Forum Geessekäppchen
Info: cesas.lu

Jeudi 21 novembre LET'S TALK ABOUT SEX - LA CONTRACEPTION

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

Du vendredi 22 au samedi 23 novembre de 17h30 à 18h30 COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Sportmedia Congress 2024 «20 years
Sports Clinic CHL Exercise and health: Improving the
benefit/risk ratio»
Info: chl.lu / sportmedica.lu

Mercredi 9 octobre de 17h30 à 19h30 COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Exploring the applications of machine learning
and virtual reality in gait analysis and human movement
science
Orateur: Prof. Dr Brian Horsak (FH St. Pölten)
Info: chl.lu / lihps.lu

Dimanche 13 octobre de 10h à 18h30 JOURNÉE MONDIALE DU DON D'ORGANES À LUXEMBOURG - INDOOR CYCLING

Lieu: Luxexpo The Box, 10 Circuit de la foire internationale,
L-1347 Luxembourg
Info: sante.public.lu / luxtransplant.lu

Mardi 15 octobre LET'S TALK ABOUT SEX LES DROITS SEXUELS ET LES VIOLENCES

Lieu: 40, Boulevard Pierre Dupong Luxembourg
L430 Luxembourg
Info: cesas.lu

Décembre 2024

Mercredi 4 décembre de 17h30 à 18h30 COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Mental health challenges among elite athletes
Orateur: Prof. Dr Vincent Gouttebarga (UMC Amsterdam,
University of Pretoria)
Info: chl.lu / lihps.lu

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

Semper Mandat pour médecins, médecins dentistes et psychologues
LUXEMBOURG

letz.be healthy

Wasabee
Health Solution

Contactez-nous: webdev@dsb.lu

10 ans pour le Département de Médecine Légale du LNS

Nous étions présents à Dudelange pour célébrer ce 10^e anniversaire. Une date symbolique car la discipline était pratiquée dès 1897, et si les bases en furent posées en 1978, avec la création d'un département de toxicologie. Il faudra toutefois attendre 2011, avec l'introduction de la génétique médico-légale, suivie en 2014 par la médecine légale et enfin la fusion des deux départements, pour créer le DML que nous connaissons actuellement.



Priv. Doz. Dr. Med. Thorsten Schwark, LNS, Chef du Département de Médecine Légale



Luc Reding, Conseiller de Gouvernement, Ministère de la Justice

Quelques chiffres pour 2023...

- **242 expertises** ont été menées au sein du Service médico-judiciaire (SMJ), dont 141 autopsies.
- Plus de **3000 expertises** ont été réalisées au sein du Service d'Identification Génétique (SIG).
- Plus de **6700 échantillons** ont été analysés au sein du Service de Toxicologie médico-légale (TML).
- **22 examens visant à établir un constat médical de violences corporelles et/ou sexuelles** ont été réalisés au sein de l'unité umedo, tandis que le service de documentation mé-



Martine Deprez, Ministre de la Santé et de la Sécurité sociale

dico-légale «umedo» d'assistance aux victimes de violences corporelles et/ou sexuelles a par ailleurs reçu et traité 79 appels téléphoniques.

- Plus de **4300 échantillons** ont été analysés au sein du **Service de Chimie Analytique (SCAN)**, qui a pour mission principale l'identification et le dosage de stupéfiants ainsi que le contrôle de médicaments, légaux, falsifiés ou contrefaits ou d'autres produits d'origine inconnue suspectés de contenir des substances médicamenteuses ou illicites.



Dr Thomas Dentzer, Chief Operating Officer (COO), Laboratoire national de santé (LNS)

Le saviez-vous?

L'initiative «pipapo» de 4motion a.s.b.l. met en place depuis 2016 des stratégies de réduction des risques (RDR) en milieu festif en relation avec les drogues, la sexualité et tout autour de la fête.

Le contrôle des drogues sur le lieu même de consommation est un outil précieux pour discuter avec les consommateurs de drogues et les sensibiliser aux dangers potentiels de la consommation de substances psychotropes. Le Service de Chimie Analytique, en collaboration avec 4motion a.s.b.l. et avec le soutien du Ministère de la Justice et celui du Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale, analyse les drogues consommées lors des festivals. À partir de cet été 2024, les analyses de laboratoire seront délocalisées et effectuées directement sur les lieux d'accueil des festivals. Objectifs: des résultats plus rapides et la facilitation des contacts avec les consommateurs de drogues potentiels, en particulier si des substances nocives sont détectées. ■

Photos: Olivier Minaire

Hyperhidrose axillaire primaire sévère: **du nouveau**

Willpharma permet enfin au corps médical d'apporter une réponse aux patients souffrant d'hyperhidrose axillaire primaire sévère, avec Axhidroks. Il s'agit du premier anticholinergique topique approuvé pour le traitement de cette pathologie, bien réelle, mais dont les patients n'osent pas toujours parler en consultation.

L'hyperhidrose est une maladie chronique caractérisée par une transpiration disproportionnée et excessive. Elle peut être primaire ou secondaire à des maladies ou à la prise de médicaments. En général, la transpiration dans l'hyperhidrose primaire est bilatérale, symétrique et localisée, et les patients ne transpirent pas pendant le sommeil. La prévalence de ce trouble est rapportée comme étant de 16,3% en Allemagne, par exemple. La transpiration disproportionnée dont souffrent les patients atteints engendre des répercussions graves et omniprésentes sur leur qualité de vie, et constitue un motif de consultation fréquent.

Chez les patients atteints, il n'y a pas de dysfonctionnement des glandes sudoripares, mais un dérèglement du système nerveux autonome avec une hyperactivité pathologique du système sympathique et un découplage des régions hyperhidrotiques par rapport à la thermorégulation centrale.

Alternatives limitées

Les traitements de première ligne actuels sont des antiperspirants contenant des sels d'aluminium (à des concentrations allant de 10% à 35%), dont l'utilisation est associée à une dermatite. Les autres options thérapeutiques possibles comprennent l'inhibition pharmacologique ou la réduction de la libération d'ACh par des injections intradermiques

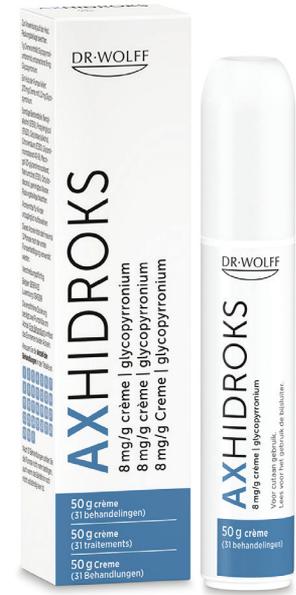
de toxine botulique de type A ou des procédures invasives, par exemple l'inactivation des glandes sudoripares par thermolyse à micro-ondes et l'ablation chirurgicale des glandes sudoripares.

Des anticholinergiques ont été étudiés pour le traitement oral et topique de l'hyperhidrose. Cependant, si l'utilisation orale est associée à des améliorations de la qualité de vie et des symptômes cliniques, elle est grevée d'effets indésirables systémiques.

Efficacité par voie topique

Délivré uniquement sur prescription médicale, à base de glycopyrronium, Axhidroks se présente sous forme de crème en pompe doseuse. Un gramme de crème contient du bromure de glycopyrronium, équivalant à 8 mg de glycopyrronium. Une activation de la pompe délivre 270 mg de crème à base de bromure de glycopyrronium, ce qui correspond à 2,2 mg de glycopyrronium.

- Dose recommandée: 2 activations de la pompe par aisselle.
- Au cours des 4 premières semaines: une application par jour, de préférence le soir.
- À partir de la 5^e semaine : l'application peut être réduite à 2 fois par semaine, en fonction de la réduction de la transpiration axillaire.



Des études menées en Allemagne ont confirmé qu'une crème à base de bromure de glycopyrronium réduit significativement la production de sueur et améliore significativement la qualité de vie sur 18 mois, même dans un cadre d'application flexible selon les préférences du patient.

En outre, l'application topique de bromure de glycopyrronium a été bien tolérée et témoigne d'une utilisation sûre à long terme chez les patients souffrant d'hyperhidrose sévère.

C'est pourquoi Axhidroks a été récemment approuvé dans l'Union européenne comme le premier anticholinergique topique pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire primaire sévère. ■

Références:

- Abels et al. A glycopyrronium bromide 1% cream for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis: efficacy and safety results from a phase IIIa randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2021;185:315-322.
- Szeimies et al. Long-term efficacy and safety of 1% glycopyrronium bromide cream in patients with severe primary axillary hyperhidrosis: Results from a Phase 3b trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37:823-830.

ALLERGIES



Semper
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

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.

KNOCKDOWN RAPIDE de TTR toxique*

Les dépôts toxiques de TTR provoquent des dommages
irréversibles et une mort prématurée^{2,3}

AMVUTTRA® est indiqué dans le traitement
de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes
atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2¹

* La TTR toxique fait référence à la TTR mal pléiée circulante et aux agrégats qu'elle forme, qui se déposent et s'accumulent dans de nombreux organes et tissus et ont un effet néfaste.^{2,3,4,5}
TTR: Transthyrétine; RNAi: ARNi acide ribonucléique interférence

1. AMVUTTRA EU Summary of Product Characteristics
2. Dasari AKR, et al. *Biochemistry* 2022; 61(21):2358-2365
3. Ghosh S, et al. *Amyloid* 2023;30(4):379-393.
4. Koike H, Katsuno M. *Biomedicines* 2019;7(1):11
5. Ibrahim RB, et al. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(7):1421-1434

▼ 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 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Pour toute question sur la technologie ARNi et nos produits thérapeutiques, veuillez envoyer un e-mail à info@alynlyam.lu
AMV-LUX-00001 June 2024

AMVUTTRA® (vutrisiran) Résumé des Caractéristiques du Produit

▼ 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 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Amvuttra 25 mg, solution injectable en seringue préremplie **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque seringue préremplie contient du vutrisiran sodique correspondant à 25 mg de vutrisiran dans 0,5 mL de solution. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7 ; osmolalité 210 à 390 mOsm/kg). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Amvuttra est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose. Le traitement doit être démarré le plus tôt possible après l'apparition de la maladie afin d'empêcher le développement d'une invalidité. **Posologie** La posologie recommandée d'Amvuttra est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois. Une supplémentation en vitamine A à une dose d'environ 2500 UI à 3000 UI par jour au maximum est recommandée pour les patients traités par Amvuttra (voir rubrique 4.4 du RCP). La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie évolue en polyneuropathie de stade 3 doit être prise à la discrétion du médecin, après évaluation globale des bénéfices et des risques. **Dose oubliée** En cas d'oubli d'une dose, Amvuttra doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise tous les 3 mois, à compter de la dernière dose administrée. **Populations particulières** **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et sévère et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (AST) $> 1 \times$ LSN, ou bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5 \times$ LSN et tout autre taux d'AST). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité d'Amvuttra chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Amvuttra est destiné à une administration par voie sous-cutanée uniquement. Amvuttra doit être administré par un professionnel de la santé. Ce médicament est prêt à l'emploi et à usage unique exclusivement. Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Ne pas utiliser

en présence de coloration anormale ou de particules. Avant l'administration, si elle est conservée au froid, la seringue préremplie doit être réchauffée en laissant le carton à température ambiante pendant environ 30 minutes. ■ L'injection sous-cutanée doit être administrée dans l'un des sites suivants : l'abdomen, les cuisses ou les bras. Amvuttra ne doit pas être injecté dans du tissu cicatriciel ou dans des zones rougies, enflammées ou gonflées. ■ En cas d'injection dans l'abdomen, la zone entourant le nombril doit être évitée. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Amvuttra étaient des extrémités douloureuses (15 %) et des arthralgies (11 %). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : Dyspnée^a. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Très fréquent : Arthralgie, Extrémités douloureuses. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : Réaction au site d'injection^b. **Investigations** : Fréquent : Phosphatase alcaline sanguine augmentée. ^a Inclut dyspnée, dyspnée d'effort et dyspnée paroxystique nocturne. ^b Les symptômes rapportés comprenaient des bleus, un érythème, une douleur, un prurit et une chaleur. Les réactions au site d'injection étaient légères, transitoires et n'ont pas conduit à l'interruption du traitement. **Description d'effets indésirables particuliers** **Immunogénicité** Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, 4 (3,3 %) patients traités par Amvuttra ont développé des anticorps anti-médicament (ADA). Les titres d'ADA étaient faibles et transitoires et ne semblaient pas affecter l'efficacité clinique, le profil de sécurité, ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique du vutrisiran. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, *Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou*, site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Alynlyam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Pays-Bas **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1681/001 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2023 **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Goûtez au plaisir d'une vie sans les symptômes d'une allergie aux pollens de graminées...

GRAZAX®

Choisissez GRAZAX®

Les comprimés lyophilisés de GRAZAX® fondent rapidement sous la langue¹, sont dénués de goût et ne nécessitent pas de condition particulière de conservation.²

De plus, GRAZAX® ne nécessite pas de titration et convient donc parfaitement pour un usage à domicile.²

GRAZAX® est enregistré au GD Luxembourg et remboursé sans condition à 80% par la CNS
Prix public (TVAC)
GRAZAX® 30 co: 115,41€
GRAZAX® 100 co: 384,45€

Forme pharmaceutique et composition: Grazax est un lyophilisat oral utilisé dans le cadre de l'immunothérapie spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) de pollen de fléole des prés (Phleum pratense) 75 000 SQ-T par lyophilisat oral. **Indication thérapeutique:** Traitement ayant un effet positif sur le cours naturel de la rhinite et de la conjonctivite déclenchées par les pollens de graminées, chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) présentant des troubles cliniquement significatifs ainsi qu'un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou des IgE spécifiques aux pollens de graminées. **Posologie et mode d'administration:** La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est de un lyophilisat oral par jour. Le traitement par Grazax devra être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques et capable de traiter les réactions allergiques. La première prise de lyophilisat oral devra être réalisée sous surveillance médicale afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate. Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. **Effets cliniques:** Pour obtenir l'effet recherché dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques aux pollens de graminées, au cours de la saison des pollens de graminées, il est recommandé de débuter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées et de le poursuivre toute la saison. Si le traitement n'est débuté que 2 à 3 mois avant cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité. Pour observer une efficacité sur le long terme et une modification de l'évolution de la maladie allergique, il est recommandé de poursuivre le traitement quotidien pendant 3 années consécutives. Contre-indications: Hypersensibilité aux adjuvants, affections virulentes ou systémiques influant sur le système immunitaire, inflammations de la cavité buccale s'accompagnant de troubles sévères, patients présentant un asthme grave ou incontrôlé. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi:** Des cas de réactions anaphylactiques graves ont été rapportés depuis la commercialisation,

soulignant l'importance de débuter le traitement sous surveillance médicale. Chez les patients ayant déjà présenté une réaction systémique au cours d'une immunothérapie aux graminées par voie sous-cutanée, le risque de réaction sévère avec Grazax peut être plus important. Intervention chirurgicale dans la bouche, remplacement des dents de lait chez l'enfant, aggravation de l'asthme. Chez les patients ayant eu précédemment une réaction systémique à l'immunothérapie sous-cutanée aux pollens de graminées, le risque de développer une réaction sévère à Grazax est élevé. Des cas isolés d'oesophagite à éosinophiles ont été rapportés avec Grazax depuis la commercialisation. Chez les patients présentant des symptômes gastro-oesophagiens sévères ou persistants, tels que dysphagie ou dyspepsie, l'arrêt du traitement par Grazax doit être envisagé. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune expérience clinique à ce jour. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Grazax ne doit pas être initié au cours de la grossesse. **Effets indésirables:** Les effets indésirables attendus au cours du traitement par Grazax sont des réactions allergiques locales légères à modérées, survenant lors des premiers jours de traitement et tendant à disparaître spontanément entre 1 à 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont un prurit oral, une irritation de la gorge et un oedème de la bouche. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise quotidienne de Grazax et diminuent au bout de quelques minutes ou quelques heures. Des réactions allergiques locales plus sévères ou des réactions allergiques systémiques peuvent apparaître. Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. Des cas de réactions anaphylactiques graves, incluant le choc anaphylactique, ont été rapportés depuis la commercialisation. Il est donc important de débuter le

traitement sous surveillance médicale. Dans certains cas, la réaction anaphylactique grave s'est produite à des prises ultérieures à la première prise. En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-oedème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin. Les effets indésirables observés chez population pédiatrique traitée par Grazax ont été similaires à ceux observés chez les adultes. La majorité des effets ont été observés à une fréquence similaire à celle observée chez les adultes. Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment dans la population pédiatrique, que dans la population générale. Les effets étaient principalement de sévérité légère à modérée. **Surdosage:** Dans des études de phase I, les adultes allergiques aux pollens de graminées ont été exposés à des doses allant jusqu'à 1 000 000 SQ-T. Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 75 000 SQ-T. **Adjuvants:** Gélatine (de poisson), mannite, hydroxyde de sodium. **Conservation:** 5 ans. **Contenu de l'emballage:** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 100 comprimés. Titulaire de l'AMM: ALK Abelló A/S Danemark. **Numéro:** 1678/06110008. **Mode de délivrance:** sur prescription médicale. **Informations complètes du produit;** Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, infobe@alk.net 1678/06110008-vpi-v1-LU-juni2020

Références:

1. Lundegaard AR et al. [Eds] Lene Jorgensen and Hanne Morck Nielsen. Delivery Technologies for Biopharmaceuticals: Peptides, Proteins, Nucleic Acids and Vaccines. John Wiley & Sons, Ltd 2009, 20:395-404.
2. GRAZAX® RCP Juin 2020

BE-GZX-2400001

ALK