

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper

LUXEMBOURG

ÉCONOMIE

L'évolution du congé parental au Luxembourg et son utilisation

CONGRESS EULAR

L'intelligence artificielle propose, le rhumatologue dispose

MEETING



Advancements in precision medicine: navigating IDH1 mutation therapy

RECHERCHE

L'excellence de la recherche luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson se mondialise

URGENCES

Céphalées
Bien plus que de simples maux de têtes

CAS CLINIQUE

ZithaUnit a.s.b.l.
Étude de cas d'une prise en charge psychiatrique coordonnée et structurée

Cholecomb[®]
Rosuvastatine/Ezetimibe

SERVIER^{*}
moved by you

Mais aussi nos pages agenda, sorties, évasion...

DENOMINATION DU MEDICAMENT Cholecomb 10 mg/10 mg gélules-Cholecomb 20 mg/10 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Cholecomb 10 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ezetimibe. Cholecomb 20 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ezetimibe. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Gélule. Cholecomb 10 mg/10 mg gélule: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille 0, capsule en gélatine avec une tête de couleur jaune et un corps de couleur jaune contenant deux comprimés: un comprimé Ezetimibe 10 mg blanc ou presque blanc, rond, plat et biseauté avec une lettre E stylisée sur une face du comprimés et le code 612 sur l'autre face; un comprimé Rosuvastatine 10 mg blanc ou presque blanc, rond, avec le symbole  sur une face du comprimés et sans symbole sur l'autre face. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (± 0,5 mm). Cholecomb 20 mg/10 mg gélule: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille 0, capsule en gélatine avec une tête de couleur caramel et un corps de couleur jaune contenant deux comprimés: un comprimé Ezetimibe 10 mg blanc ou presque blanc, rond, plat et biseauté avec une lettre E stylisée sur une face du comprimé et le code 612 sur l'autre face; un comprimé Rosuvastatine 20 mg blanc ou presque blanc et rond avec le symbole  sur une face du comprimé et sans symbole sur l'autre face. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (± 0,5 mm). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES**: *Hypercholestérolémie primaire* Cholecomb est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie, mais en tant que produits séparés. *Prévention des événements cardiovasculaires*: Cholecomb est indiqué comme traitement de substitution chez les patients adultes atteints de maladie coronarienne et ayant des antécédents de syndrome coronarien aigü (SCA), qui sont correctement contrôlés par les substances individuelles administrées simultanément au même niveau de dose que dans l'association fixe, mais en tant que produits séparés. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : *Posologie*: Cholecomb est indiqué chez les patients adultes et adéquatement contrôlés par les deux substances actives administrées simultanément à la même posologie. Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipidémiant adapté et doit continuer son régime pendant le traitement avec Cholecomb. La dose quotidienne recommandée est de une gélule du dosage prescrit, avec ou sans nourriture. Cholecomb ne convient pas à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates. Cholecomb 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg gélules, ne sont pas adaptés au traitement de patients nécessitant une dose de 40 mg de rosuvastatine. *Co-administration avec des séquestrants d'acide biliaire* Cholecomb doit être pris soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires. *Population pédiatrique* La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. *Personnes âgées* Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates. *Insuffisance rénale* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. L'utilisation de rosuvastatine chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée pour toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2 du RCP). *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par Cholecomb n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (Score de Child Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Cholecomb est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection hépatique active (voir rubrique 4.3 du RCP). *Origine ethnique* Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a pu être observée chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). La dose initiale recommandée pour les patients d'origine asiatique est de 5 mg de rosuvastatine. L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. *Polymorphismes génétiques* Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients présentant ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Cholecomb est recommandée. *Posologie chez des patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie* La dose initiale recommandée est 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie (voir rubrique 4.4 du RCP). L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. *Traitement concomitant* La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex., OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (dont la rhabdomyolyse) est accru lorsque Cholecomb est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison de l'interaction avec ces transporteurs protéiques (par ex., ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, dont les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir, et/ou tipranavir; voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Chaque fois que cela est possible, il faut envisager d'utiliser d'autres médicaments, et, si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par Cholecomb. Dans des situations où la co-administration de ces médicaments avec Cholecomb est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement concomitant, ainsi que des ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être soigneusement envisagés (voir rubrique 4.5 du RCP). *Mode d'administration* Voie orale. Cholecomb doit être pris tous les jours au même moment dans la journée, avec ou sans nourriture. La gélule peut s'avaler en entier avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Cholecomb est contre-indiqué : - chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ezetimibe) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP; - chez les patients atteints d'une affection hépatique active avec des élévations persistantes non expliquées des taux de transaminases sériques et toute élévation du taux de transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception appropriés; - chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min); - chez les patients atteints de myopathie; - chez les patients recevant une combinaison concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5 du RCP); - chez les patients recevant de la ciclosporine en association. (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2 du RCP). **EFFETS INDESIRABLES** *Résumé du profil de sécurité*; les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Au cours d'études cliniques, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables. Dans les études cliniques dont la durée allait jusqu'à 112 semaines, l'ezetimibe à 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, ou avec une statine chez 11 308 patients ou avec du fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence globale des effets secondaires était similaire entre l'ezetimibe et le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ezetimibe et le placebo. Selon les données disponibles, 1 200 patients ont pris de la rosuvastatine et de l'ezetimibe en association dans des études cliniques. Comme cela a été rapporté dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquents liés à l'association de rosuvastatine et d'ezetimibe chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie sont l'augmentation des transaminases hépatiques, les problèmes gastro-intestinaux et la douleur musculaire. Il s'agit d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, une interaction pharmacodynamique en matière d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ezetimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 5.2). **Tableau des effets indésirables** La fréquence de survenue des événements indésirables est classée comme suit: fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections Hématologiques et du système lymphatique** : Rare : thrombocytopénie² *Fréquence indéterminée* : thrombocytopénie² **Affections du système immunitaire** : Rare : réactions d'hypersensibilité, dont angioedème² - *Fréquence indéterminée* : hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angioedème)² **Affections endocriniennes** : Fréquent : diabète sucré^{1,2} **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Peu fréquent : diminution de l'appétit² **Affections psychiatriques** : Fréquence indéterminée : dépression^{2,3} **Affections du système nerveux** : Fréquent : céphalées^{1,3}, sensations vertigineuses² Peu fréquent : paresthésie² Très rare : myoneuropathie², perte de mémoire² *Fréquence indéterminée* : neuropathie périphérique² troubles du sommeil (incluant insomnie et cauchemars)² sensations vertigineuses², myasthénies **Affections oculaires** : Fréquence indéterminée : myasthénie oculaire **Affections vasculaires** : Peu fréquent : bouffées vasomotrices², hypertension² **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Peu fréquent : toux² *Fréquence indéterminée* : toux², dyspnée^{2,3} **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : constipation², nausée², douleur abdominale^{2,3} diarrhée², flatulence² *Peu fréquent* : dyspepsie², reflux gastro-oesophagien², nausée², bouche sèche², gastrite² *Rare* : pancréatite² *Fréquence indéterminée* : diarrhée² pancréatite², constipation² **Affections hépatobiliaires** : Rare : augmentation du taux de transaminases hépatiques² *Très rare* : icteré², hépatite² *Fréquence indéterminée* : hépatite², lithiase biliaire², cholécystite² **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : prurit^{2,3}, éruption cutanée^{2,3}, urticaire^{2,3} *Fréquence indéterminée* : syndrome de Stevens-Johnson², syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)² érythème multiforme² **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : myalgie^{2,3} *Peu fréquent* : arthralgie², spasmes musculaires², douleur au cou², douleur dorsale², faiblesse musculaire², douleur dans les membres² *Rare* : Myopathie (dont la myosite)², rhabdomyolyse², syndrome de type lupus², rupture musculaire² *Très rare* : arthralgie² *Fréquence indéterminée* : Myopathie nécroscante à médiation immunitaire², troubles des tendons, parfois compliqués par une déchirure², myopathie/rhabdomyolyse² (voir rubrique 4.4) **Affections du rein et des voies urinaires** : *Très rare* : hématurie² **Affections des organes de reproduction et du sein** : *Très rare* : gynécomastie² **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : asthénie², fatigue² *Peu fréquent* : douleur thoracique², douleur², asthénie², œdème périphérique² *Fréquence indéterminée* : œdème² **Investigations** : Fréquent : augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT^{2,3}, augmentation du taux de CPK sérique², augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase², résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique². La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC ≥ 30 kg/m², augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension) - pour la rosuvastatine. "Profil d'effets indésirables pour la rosuvastatine basé sur les données provenant des études cliniques et de la vaste expérience depuis la mise sur le marché. "Effets indésirables observés au cours des études cliniques d'ezetimibe (en monothérapie ou co-administré avec une statine) ou qui ont été rapportés depuis la commercialisation d'ezetimibe administré seul ou avec une statine. Effets indésirables observés chez les patients traités par ezetimibe (n = 2 396) et à une plus grande incidence qu'avec le placebo (n = 1 159) ou chez les patients traités par ezetimibe co-administré avec une statine (n = 11 308) et à une plus grande incidence qu'avec la statine administrée seule (n = 9 361). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été observés avec l'ezetimibe administré seul ou avec une statine. Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables dus au médicament a tendance à être dépendante de la dose. **Effets rénaux**: Des cas de protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités par la rosuvastatine. Des variations dans les taux de protéines urinaires allant d'aucune ou de traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients à un moment donné durant le traitement avec la dose de 10 mg et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités à la dose de 40 mg. Une augmentation mineure dans la variation entre aucune ou trace et + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément et le traitement est poursuivi. L'examen des données provenant des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché jusqu'à ce jour n'a pas permis d'identifier de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive. Des cas d'hématurie ont été observés chez des patients traités avec la rosuvastatine et les données cliniques montrent que le taux de survenue est faible. **Effets musculo-squelettiques** : Des effets musculo-squelettiques, tels que la myalgie, la myopathie (dont la myosite), et rarement la rhabdomyolyse avec des insuffisances rénales aiguës ont été rapportés chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, et en particulier aux doses supérieures à 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des taux de CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés ($> 5 \times$ LSN), le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4). **Effets hépatiques** : Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. **Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines** : - Troubles sexuels : - des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier dans le cadre du traitement à long terme (voir rubrique 4.4). Les taux de rapport de rhabdomyolyses, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (constitués principalement d'augmentations des transaminases) sont plus élevés à la dose de 40 mg de rosuvastatine. **Résultats des analyses de laboratoire**: Dans des essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence d'élévations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutivement) était similaire entre l'ezetimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais portant sur la co-administration, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ezetimibe co-administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités par une statine en monothérapie. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les valeurs revenaient aux valeurs de référence après l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Dans les essais cliniques, des taux de CPK $> 10 \times$ LSN ont été rapportés pour 4 des 1 674 (0,2 %) patients qui avaient reçu de l'ezetimibe en monothérapie par rapport à 1 des 786 (0,1 %) patients qui avaient reçu le placebo, et pour 1 des 917 (0,1 %) patients qui avaient reçu de l'ezetimibe co-administré avec une statine par rapport à 4 des 929 (0,4 %) patients qui avaient reçu une statine en monothérapie. Il n'y a pas eu d'augmentation d'atteinte musculaire ou de rhabdomyolyse associée à l'ezetimibe comparé au groupe contrôle (placebo ou statine en monothérapie) (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). **Rosuvastatine**: Des élévations du taux de créatine kinase $> 10 \times$ LSN et des symptômes musculaires après un exercice physique ou une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines chez des enfants et des adolescents comparativement à des adultes. Par ailleurs, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents comparativement à celui des adultes. **Ezetimibe**: Dans une étude portant sur les patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale ou hétérozygote non familiale (n = 138), les élévations d'ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, consécutive) ont été observées chez 1,1% (1 patient) des patients d'ezetimibe par rapport à 0% dans le groupe placebo. Il n'y avait pas d'élévations de CPK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Dans une étude séparée portant sur des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (n = 248), des élévations des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, consécutivement) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) traités par ezetimibe/simvastatine comparativement à 2 % (2 patients) dans le groupe de la simvastatine en monothérapie; ces chiffres étaient respectivement 2 % (2 patients) et 0 % pour les élévations des taux de CPK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares liés au médicament. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles - Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be - **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé - Site internet: www.quechets.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Egis Pharmaceuticals PLC - Keresztúrt út 30/38 - 1106 Budapest - Hongrie - **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Cholecomb 10 mg/10 mg gélules : 2022050114 - Cholecomb 20 mg/10 mg gélules : 2022050115. **Médicament sur prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 11/23



Une association gagnante contre le cholestérol



80%

Remboursé
à 80%¹



1 prise
par jour



Boîtes de 30
et 90 gélules

Cholecomb®

Rosuvastatine/Ezetimibe

SERVIER[®]
moved by you

Conditionnements	Prix ex-usine HTVA
MAVENCLAD 10mg 1 comprimé	€ 1.755,50-
MAVENCLAD 10mg 4 comprimés	€ 7.022,00-
MAVENCLAD 10mg 6 comprimés	€ 10.533,00-

MAVENCLAD®
cladribine tablets

**THERE'S MORE
TO LIFE THAN MS**
Choose MAVENCLAD® early on

SmPC Mavenclad latest version.
Packaging is for illustration purposes only and may look different in your country

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT MAVENCLAD 10 mg comprimés, 1 comprimé MAVENCLAD 10 mg comprimés, 4 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 5 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 6 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 7 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 8 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 9 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 10 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 10 mg de cladribine. Excipients à effet notable : Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre, portant la lettre « C » gravée sur une face et le nombre « 10 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques** MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM). **Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP. **Posologie** La dose cumulée recommandée est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Si nécessaire pour des raisons médicales (par exemple, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise), le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé(s)) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous. **Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4. La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée. Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement** Le nombre de lymphocytes doit être : • normal avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 ; • d'au moins 800 cellules/mm³ avant le second cycle de traitement de l'année 2. Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir de comprimés de cladribine. **Répartition de la dose** La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

Tableau 1 Dose de cladribine par semaine de traitement selon le poids du patient au cours de chaque année de traitement

Tranche de poids	Dose en mg (nombre de comprimés) par semaine de traitement	
	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
kg		
40 à < 50	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)
50 à < 60	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)
60 à < 70	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)
70 à < 80	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
80 à < 90	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
90 à < 100	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)
100 à < 110	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)
110 et plus	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)

Le tableau 2 montre la répartition du nombre total de comprimés par semaine de traitement au cours des différentes journées. Il est recommandé que les doses quotidiennes de cladribine, au cours de chaque semaine de traitement, soient prises à 24 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque la dose quotidienne comprend deux comprimés, les deux comprimés doivent être pris simultanément.

Tableau 2 Nombre de comprimés par jour de la semaine

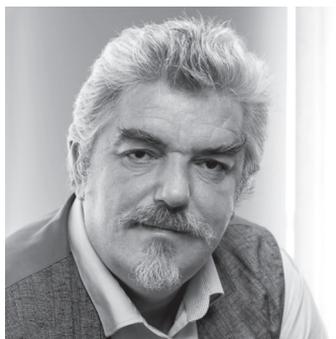
Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement. Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours. **Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale** Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement. **Populations particulières** **Insuffisance rénale**: Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire. La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, la cladribine est contre-indiquée chez ces patients. **Insuffisance hépatique**: Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère car le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine est considéré comme négligeable (voir rubrique 5.2). En l'absence de données, l'utilisation de la cladribine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6). **Patients âgés**: En cas d'utilisation de la cladribine chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments. **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longtemps que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les laver soigneusement après la prise. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection chronique active (tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur. Affection maligne évolutive. Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min). Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité**: Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique sont la lymphopénie (25,6%) et la zona (3,0%). L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ ou < 200 cellules/mm³) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4. **Tableau des effets indésirables**: Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP ou cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les

données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont signalés par un astérisque [*]. Les catégories de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations**: Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. **Affections hématologiques et du système lymphatique**: Très fréquent : Lymphopénie. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. **Affections cutanées et de rares cas d'angio-œdème**: Fréquent : Réactions d'hypersensibilité*, telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème. **Affections hépatobiliaires**: Peu fréquent : Atteintes hépatiques* **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent : Eruption cutanée, alopecie. **Description de certains effets indésirables particuliers** **Lymphopénie**: Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2 ; 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées. **Affections malignes** Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patient-années [0,29 événement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années [0,15 événement pour 100 patient-années]). **Hypersensibilité** Au cours des études cliniques menées chez des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, des réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par la cladribine (11,8 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (8,4 %). Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez 0,3 % des patients traités par la cladribine et aucun cas n'a été observé chez les patients ayant reçu le placebo. Les réactions d'hypersensibilité ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients traités par la cladribine et chez 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. **Atteintes hépatiques** Après la mise par le médecin du médicament, des cas peu fréquents d'atteintes hépatiques, y compris des cas graves et des cas ayant conduit à l'arrêt du traitement, ont été signalés en association temporelle avec MAVENCLAD. Les élévations transitoires des transaminases sériques étaient généralement supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des cas isolés d'élévations transitoires des transaminases sériques allant jusqu'à 40 fois la LSN et/ou des cas d'hépatites symptomatiques avec élévation transitoire de la bilirubine et icterus ont été observés. Le délai d'apparition était variable, la plupart des cas survenant dans les 8 semaines après le premier cycle de traitement (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.nationaleffetsindesirables.be e-mail: adr@dfms.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site Internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002 (4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005 (7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés) **REPRESENTANT LOCAL**: Merck n.v./s.a., Ildelfonse Vandammestraat 5/7B, 1560 Hoeilaart, Belgique **MODE DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** : 11/2023

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

Edito



Epidémie de troubles bipolaires ou réflexions sur la dialectique politique moderne

Dans une prémonition presque oraculaire, l'édition de juillet de Semper Luxembourg évoquait l'émergence potentielle d'une «dictature à la romaine» dans le sillage tumultueux des législatives françaises. Sans atteindre une telle extrémité, il reste que sans bipolarité du paysage politique, la majorité absolue demeure un phantasme insaisissable, un mirage dans le désert institutionnel de la Cinquième République¹.

Notre perspicacité fut confirmée avec la reconduction d'Ursula von der Leyen. Des esprits malicieux voient d'ailleurs déjà un horizon européen où la consœur en bleu et jaune se frotte les mains, suite à la déclaration du Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus sur la variole simienne². La France, avec une précipitation quasi donquichottesque, n'a-t-elle pas dégaîné plus vite que son ombre, en ouvrant douze jours



1. Et ce alors que bien d'autres pays européens - dont le Luxembourg et ses deux autres voisins - réussissent à constituer des gouvernements de coalition.
2. Le directeur général de l'OMS a estimé que la variole simienne (monkey pox) constituait une «urgence de santé publique de portée internationale, susceptible de se propager dans d'autres pays d'Afrique, voire en dehors du continent».



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



Edito

→ plus tard 232 centres de vaccination? Un état de vigilance en mode maniaque pour une menace plus dépressive que rugissante³.

Au théâtre géopolitique, le champion de la bipolarité est sans aucun doute Recep Tayyip Erdoğan, qui joue le caméléon politique avec une maestria incontestée. En soumettant une demande d'adhésion aux BRICS⁴ début septembre, la Turquie esquisse un entre-deux audacieux, que nous n'avions pas prédit, même si l'on pouvait en trouver des prolégomènes dans la volonté de dialogue d'Ankara depuis le début du conflit russo-ukrainien. Un grand écart digne d'une tragédie grecque, avec un pied ancré dans l'OTAN et l'autre flirtant avec l'axe oriental⁵. Ce double jeu pourrait bien fortifier son rôle de carrefour civilisationnel et macroéconomique, laissant entrevoir les prémices d'une ère post-dollar.

En effet, derrière les BRICS, c'est évidemment la dédollarisation de l'économie mondiale qui est en point de mire⁶. Et tandis que la Chine accumule de l'or avec une frénésie presque mythologique, défiant le billet vert, ce dernier voit son trône vaciller même face aux cryptomonnaies, qui promettent un sanctuaire contre les tempêtes économiques traditionnelles. On en doute.

Au cœur de ce tumulte macroéconomique, l'Europe semble jouer un rôle de spectatrice, dont l'influence sur l'échiquier international pourrait bien ne dépendre que des mouvements sismiques de ses voisins et alliés.

Dr Eric Mertens

3. Le virus mpox clade II circule uniquement à bas bruit en union européenne, tandis que le virus mpox clade I n'y circule toujours pas à l'heure où nous mettons sous presse.

4. BRIC désigne les 4 pays regroupés à partir de 2009 (Brésil, Russie, Inde, Chine). En 2011, l'adhésion de l'Afrique du Sud donne naissance aux BRICS. Depuis 2024, avec l'ajout de l'Égypte, des Émirats arabes unis, de l'Éthiopie et de l'Iran, le groupe devient les BRICS+.

5 «La Turquie peut devenir un pays fort, prospère, prestigieux et efficace si elle améliore ses relations à la fois avec l'Est et l'Ouest», estime l'homme fort stambouliote.

6 Bien avant, d'autres initiatives ont vu le jour pour s'en soustraire, notamment dans la Libye de Kadhafi, que plusieurs pays africains étaient disposés à suivre dans un projet dinar-or. On peut penser que ce ne fut pas bénéfique pour l'espérance de vie du colonel.

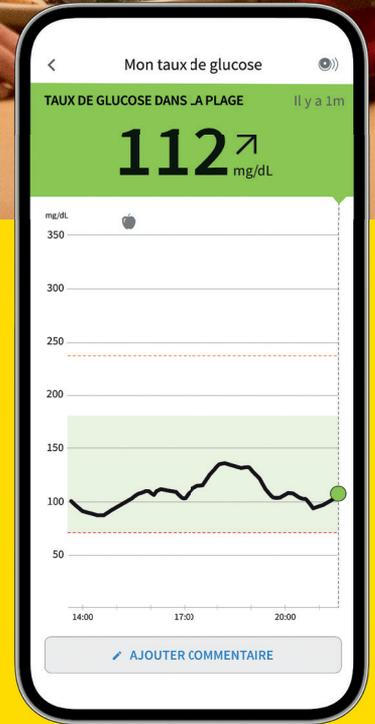


FreeStyle
Libre 2

Maintenant en streaming



112 
mg/dl



Gérer le diabète en toute confiance Chaque minute Le pouvoir de savoir

- Mesure du glucose toutes les minutes¹
- Meilleur aperçu des fluctuations de glucose²
- Des décisions de traitement plus éclairées et plus faciles pour vous et vos patients
- Moins de temps en hypoglycémie³
- Amélioration de l'HbA1c⁴

 **Abbott**
life. to the fullest.®

Les images sont uniquement destinées à l'illustration. Il ne s'agit pas de vrais patients ou données.

1. Data on file, Abbott Diabetes Care. 2. Fokkert M. BMJ Open Diabetes Research & Care (2019): <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-00080> 3. Bolinder J. Lancet (2016): [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5) 4. Evans M. Diabetes Therapy (2020): <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00720-0>

© 2024 Abbott. Le boîtier du capteur, FreeStyle, Libre, et les marques commerciales associées sont des marques d'Abbott. iPhone et App Store sont des marques commerciales d'Apple Inc. Android et Google Play sont des marques commerciales de Google LLC.

ADC-96297 v2.0 08-24

▼ 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 dans le RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : AQUIPTA 10 mg comprimés / AQUIPTA 60 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : **AQUIPTA 10 mg comprimés** : Chaque comprimé contient 10 mg d'atogépant. **AQUIPTA 60 mg comprimés** : Chaque comprimé contient 60 mg d'atogépant. **Excipient à effet notable** : Chaque comprimé de 60 mg contient 31,5 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 dans le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé. **AQUIPTA 10 mg comprimés** : Comprimés ronds biconvexes de couleur blanche à blanc cassé, mesurant 6 mm de diamètre et portant les mentions « A » et « 10 » gravées en creux sur une face. **AQUIPTA 60 mg comprimés** : Comprimés ovales biconvexes de couleur blanche à blanc cassé, mesurant 16 mm x 9 mm et portant la mention « A60 » gravée en creux sur une face. **Indications thérapeutiques** : AQUIPTA est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose recommandée est de 60 mg d'atogépant une fois par jour. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. **Oubli d'une dose** : En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent prendre la dose dès qu'ils s'en rendent compte. En cas d'oubli d'une dose pendant une journée complète, la dose ne doit pas être prise et les patients doivent prendre la dose suivante au moment habituel. **Modifications de la posologie** : Les modifications de la posologie en cas d'administration concomitante de certains médicaments sont présentées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.5 dans le RCP). **Tableau 1 : Modifications de la posologie en raison d'interactions** (Modifications de la posologie / Dose recommandée (une fois par jour)) : • Administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 / 10 mg • Administration d'inhibiteurs puissants des OATP / 10 mg. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : Le modèle de pharmacocinétique de population ne suggère pas de différences pharmacocinétiques cliniquement significatives entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 29 mL/min) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 15 mL/min), la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse intermittente, AQUIPTA doit être pris de préférence après la séance de dialyse. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2 dans le RCP). L'utilisation d'atogépant chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère doit être évitée. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de l'atogépant chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : AQUIPTA doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être fractionnés, écrasés ou croqués. **Contreindications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 dans le RCP. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : La sécurité a été évaluée chez 2 657 patients migraineux ayant reçu au moins une dose d'atogépant dans les études cliniques. Parmi eux, 1 225 patients ont été exposés à l'atogépant pendant au moins 6 mois et 826 patients pendant 12 mois. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo d'une durée de 12 semaines, 678 patients ont reçu au moins une dose d'atogépant 60 mg une fois par jour et 663 patients ont reçu le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : nausées (9 %), constipation (8 %) et fatigue/somnolence (5 %). La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Les nausées étaient l'effet indésirable ayant entraîné le plus fréquemment (0,4 %) l'arrêt du traitement. **Liste tabulée des effets indésirables** : Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence, par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 2. Effets indésirables identifiés avec l'atogépant** (Classe de systèmes d'organes – Fréquence – Effet indésirable) : **Affections du système immunitaire** : Fréquence indéterminée : Hypersensibilité (par exemple rash, prurit, urticaire, œdème de la face). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Fréquent : Diminution de l'appétit. **Affections gastrointestinales** : Fréquent : Nausées, Constipation. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : Fatigue/somnolence. **Investigations** : Fréquent : Perte de poids*, Peu fréquent : Augmentations de l'ALAT et de l'ASAT**. * Définie dans les études cliniques comme une diminution du poids d'au moins 7 % à tout moment. ** Des cas d'augmentations de l'ALAT et de l'ASAT (définies comme des valeurs ≥ 3 x la limite supérieure de la normale) présentant une association temporelle avec l'administration d'atogépant ont été observés dans les études cliniques, y compris des cas avec dechallenge positif éventuel qui se sont résolus dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement. Cependant, la fréquence globale des élévations des enzymes hépatiques était comparable dans les groupes atogépant et placebo. **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 listé dans le RCP. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/23/1750/001 - EU/1/23/1750/002 - EU/1/23/1750/003 - EU/1/23/1750/004. **Sur prescription**. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 08/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

AQUIPTA[®]
(atogépant) tablets

Le SEUL antagoniste du CGRP oral à prendre UNE FOIS PAR JOUR indiqué tant pour la migraine épisodique que chronique présentant au moins 4 migraines par mois.¹



Pour les adultes souffrant de migraine épisodique ou chronique¹



Concentration plasmatique maximale atteinte en 1 à 2 heures environ¹



Demi-vie d'élimination environ 11 heures¹



Une prise par jour de 60 mg (dose recommandée)

Aquipta[®] 10 mg pour les autres posologies (en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des OATP)



Profil de sécurité bien toléré



1. Aquipta[®] (atogépant) Résumé des Caractéristiques du Produit (dernière version). OATP = Polypeptide Transporteur d'Anions Organiques

AbbVie SA/NV- BE-AQP-240026 (v 1.0) – June 2024

abbvie

Sommaire



12

PROFESSION

- Prévenir pour devenir
- Une approche complète et holistique



16

MEETING

Advancements in precision medicine: navigating IDH1 mutation therapy



22

RECHERCHE

L'excellence de la recherche luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson se mondialise



27

CONGRESS

L'intelligence artificielle propose, le rhumatologue dispose

- Le lupus érythémateux: 175 ans plus tard...
- Psoriasis: une épée de Damoclès au-dessus de la tête du patient
- Diagnostic de fibromyalgie
- Polyposes naso-sinusiennes: de quoi parlons-nous?
- Quand une gonarthrose devient-elle terminale?
- Immunothérapie en traitement de tumeurs solides
- Les cellules CAR-T
- Arthrose et co-morbidités

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



40

URGENCES

Céphalées
Bien plus que de simples
maux de têtes



44

CAS CLINIQUE

ZithaUnit a.s.b.l.
Étude de cas d'une prise en charge psychiatrique coordonnée et
structurée



51

ÉCONOMIE

L'évolution du congé parental au Luxembourg et son utilisation



56

ÉVASION

Hôtel Crowne Plaza d'Anvers,
un établissement moderne et
écoresponsable



58

SORTIES

Mountainbike Trails, Center
parcs Les Trois Forêts, Isaac
DELUSION



61

ÉVÉNEMENT

IML poursuit sur sa
dynamique positive



63

AGENDA



66

CARTOON



XTANDI™ in HSPC
THE FIRST & ONLY NHT APPROVED FOR BOTH
mHSPC & high-risk BCR nmHSPC¹⁻⁴

ACT FAST NOW with
XTANDI™ in HSPC!
The earlier the better.⁵⁻⁸

Whether your HSPC patients have metastases
or are at high risk of developing them.⁵⁻⁸

ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Xtandi - 40 mg film-coated tablets
 Xtandi - 80 mg film-coated tablets. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet, Xtandi - 40 mg film-coated tablets, Yellow round - film-coated tablets, debossed with E 40, Xtandi - 80 mg film-coated tablets, Yellow oval - film-coated tablets, debossed with E 80. **4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Xtandi is indicated: as monotherapy or in combination with androgen deprivation therapy for the treatment of adult men with high-risk biochemical recurrent (BCR) non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) who are unsuitable for salvage radiotherapy (see section 5.1), in combination with androgen deprivation therapy for the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (see section 5.1), for the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1), for the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1), for the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy. **4.2 Posology and method of administration** Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer. **Posology:** The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients with CRPC or mHSPC who are not surgically castrated. Patients with high-risk BCR nmHSPC may be treated with Xtandi with or without a LHRH analogue. For patients who receive Xtandi with or without a LHRH analogue, treatment can be suspended if PSA is undetectable (< 0.2 ng/mL) after 36 weeks of therapy. Treatment should be reinitiated when PSA has increased to ≥ 2.0 ng/mL for patients who had prior radical prostatectomy or ≥ 5.0 ng/mL for patients who had prior primary radiation therapy. If PSA is detectable (> 0.2 ng/mL) after 36 weeks of therapy, treatment should continue (see section 5.1). If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a ≥ Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to ≤ Grade 2, then resumed at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted. **Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors** The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5). **Elderly** No dose adjustment is necessary for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively). An increased half-life of enzalutamide has however been observed in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Renal impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4). **Paediatric population** There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with CRPC, mHSPC, or high-risk BCR nmHSPC. **Method of administration** Xtandi is for oral use. The film-coated tablets should not be cut, crushed or chewed but should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food. **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1. Women who are or may become pregnant (see sections 4.6 and 6.6). **4.4 Special warnings and precautions for use** Risk of seizure Use of enzalutamide has been associated with seizure (see section 4.8). The decision to continue treatment in patients who develop seizures should be taken case by case. **Posterior reversible encephalopathy syndrome** There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended. **Second primary malignancies** Cases of second primary malignancies have been reported in patients treated with enzalutamide in clinical studies. In phase 3 clinical studies, the most frequently reported events in enzalutamide treated patients, and greater than placebo, were bladder cancer (0.3%), adenocarcinoma of the colon (0.2%), transitional cell carcinoma (0.2%) and malignant melanoma (0.2%). Patients should be advised to promptly seek the attention of their physician if they notice signs of gastrointestinal bleeding, macroscopic haematuria, or other symptoms such as dysuria or urinary urgency during treatment with enzalutamide. **Concomitant use with other medicinal products** Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations. Co-administration with warfarin and coumatin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5). **Renal impairment** Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. **Severe hepatic impairment** An increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution. The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. **Recent cardiovascular disease** The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months). New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ≥ 45%, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients. **Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval** in patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit/risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Xtandi. Use with chemotherapy The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5); however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded. **Severe skin reactions** Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome, which can be life threatening or fatal, has been reported with enzalutamide treatment. At the time of prescription, patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. If signs and symptoms suggestive of this reaction appear, enzalutamide should be withdrawn immediately and an alternative treatment considered (as appropriate). **Hypersensitivity reactions** Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, rash, or face, tongue, lip, or pharyngeal oedema have been observed with enzalutamide (see section 4.8). Xtandi as monotherapy in patients with high-risk BCR nmHSPC Results of the EMBARK study suggest that Xtandi as monotherapy and in combination with androgen deprivation therapy are not equivalent treatment options in patients with high-risk BCR nmHSPC (see sections 4.8 and 5.1). Xtandi in combination with androgen deprivation therapy is considered the preferred treatment option except for cases in which the addition of androgen deprivation therapy may result in unacceptable toxicity or risk. **Excipients** This medicine contains less than 1 mmol sodium (less than 23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'. **4.5 Undesirable effects** Summary of the safety profile. The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischaemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.6% of enzalutamide-treated patients, 0.1% of placebo-treated patients and 0.3% in bicalutamide-treated patients. Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4). **Stevens-Johnson syndrome** has been reported with enzalutamide treatment (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (< 1/1000 to < 1/100); rare (< 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing**

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

^{*} Spontaneous reports from post-marketing experience. [†] As evaluated by narrow SMOs of 'Convulsions' including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death. [‡] As evaluated by narrow SMOs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischaemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. [§] Includes all preferred terms with the word 'fracture' in bones. [¶] Adverse reactions for enzalutamide as monotherapy. **Description of selected adverse reactions:** Seizure in controlled clinical studies, 31 patients (0.6%) experienced a seizure out of 5110 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas four patients (0.1%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded. In the 9785-G-0403 (EMBARC) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (wherein 1.6% had a history of seizures), 8 of 306 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-activated chloride channel. **Ischaemic Heart Disease** In randomised placebo-controlled clinical studies, ischaemic heart disease occurred in 3.5% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 2% of patients treated with placebo plus ADT. Fourteen (0.4%) patients treated with enzalutamide plus ADT and 3 (0.1%) patients treated with placebo plus ADT had an ischaemic heart disease event that led to death. In the EMBARK study, ischaemic heart disease occurred in 5.4% of patients treated with enzalutamide plus leuprolide and 9% of patients treated with enzalutamide as monotherapy. No patients treated with enzalutamide plus leuprolide and one (0.3%) patient treated with enzalutamide as monotherapy had an ischaemic heart disease event that led to death. In the EMBARK study, gynaecomastia in the EMBARK study, gynaecomastia (all grades) was observed in 29 of 353 patients (8.2%) who were treated with enzalutamide plus leuprolide and 159 of 354 patients (44.9%) who were treated with enzalutamide as monotherapy, Grade 3 or higher gynaecomastia was not observed in any patients who were treated with enzalutamide plus leuprolide, and was observed in 3 patients (0.8%) who were treated with enzalutamide as monotherapy. **Nipple pain** In the EMBARK study, nipple pain (all grades) was observed in 11 of 353 patients (3.1%) who were treated with enzalutamide plus leuprolide and 54 of 354 patients (15.3%) who were treated with enzalutamide as monotherapy, Grade 3 or higher nipple pain was not observed in any patients who were treated with enzalutamide plus leuprolide or with enzalutamide as monotherapy. **Breast tenderness** In the EMBARK study, breast tenderness (all grades) was observed in 5 of 353 patients (1.4%) who were treated with enzalutamide plus leuprolide and 51 of 354 patients (14.4%) who were treated with enzalutamide as monotherapy, Grade 3 or higher breast tenderness was not observed in any patients who were treated with enzalutamide plus leuprolide or with enzalutamide as monotherapy. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium/Belgique** Federal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/ Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.fagg.be / www.afmps.be **Alding** Alding Vigilantie / Division Vigilance Website/Site internet: www.eenbwinwerkingnederland.be/ www.loffierenefnetindesirable.be e-mail: adr@fagg.afmps.be **Nederland** Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl **Luxembourg/Luxemburg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: www.quichet.lu/pharmacovigilance **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** Pharmacotherapeutic group: hormone antagonists and related agents, anti-androgens, ATC code: L02BB04. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/113/846/002 (film-coated tablet 40 mg) EU/113/846/003 (film-coated tablet 80 mg) **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT 04/2024** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **Delivery Status:** Subject to medical prescription. Astellas Pharma B.V., NL: Sylviusweg 62, 2333BE Leiden, Netherlands BE/LU: Mediaaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium

ADT=androgen deprivation therapy; BCR=biological recurrence; HSPC=hormone-sensitive prostate cancer; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; nmHSPC=non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer; NHT=novel hormonal therapy; nmCRPC=nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; nmHSPC=nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer.

1. XTANDI™ 04/2024. 2. SmPC ZY11GA® - <https://www.ema.europa.eu/en/visited> on 29th of May 2024. 3. SmPC ERLEADA® - <https://www.ema.europa.eu/en/visited> on 29th of May 2024. 4. SmPC NUBEQA® - <https://www.ema.europa.eu/en/visited> on 29th of May 2024. 5. Armstrong AJ et al. Eur J Oncol 2023;34(2):229-241. 6. Davis ID. Ther Adv Med Oncol 2022;14:1-12. 7. Freedland SJ et al. N Engl J Med 2023;389(16):1453-1465. 8. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2022;40(15):1616-1622.

MA18-BE-XTD-2024-00029/Last Update July 2024

R.E.: N. van Hassel, Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.





Prévenir pour devenir

Le ministère de la Santé luxembourgeois en a fait sa priorité n°1: la prévention et le dépistage précoce des maladies sont au cœur du projet santé du gouvernement.

Campagnes de dépistage et de vaccination, événements organisés au nom de la lutte contre les maladies, investissements dans la R & D, services de médecine préventive... Le Grand-Duché a fait le choix de déployer des moyens importants pour juguler les statistiques d'apparition ou d'aggravation des maladies. Tous ces dispositifs, ajoutés à ceux portés par les professionnels de santé, les entreprises privées et les initiatives de l'industrie pharmaceutique, agissent pour que les patients restent avant toute chose des personnes bien portantes.

L'exemple le plus récent? Sur la base de nouvelles recommandations de la Commission européenne, la Direction de la

Santé a annoncé que depuis le 1er juillet 2024, les programmes de dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal seront accessibles dès 45 ans (contre 50 ans précédemment) au Luxembourg.

Ce choix a été validé par le Conseil Scientifique du Luxembourg sur base des données médicales et des études scientifiques qui évaluent les risques et les bénéfices du dépistage aux différents âges. Il apparaît en effet que ces maladies touchent des patients de plus en plus jeunes. Selon l'Observatoire mondial du cancer, 40% des cancers en Europe sont évitables. La prévention et le mode de vie sont ainsi directement impliqués dans la lutte contre cette maladie, qui

représente la deuxième cause de décès en Europe, après les maladies cardiovasculaires.

Si la prévention des maladies trouve sa légitimité dans l'analyse de données épidémiologiques et des facteurs de risques dans la société, elle ne peut rien face aux comportements à risque qui relèvent d'un choix personnel (tabac, hygiène, activité physique, comportements sexuels...). Attirer l'attention sur la maladie ou le risque sanitaire peut parfois sembler inopportun ou intrusif à une personne bien portante. Toute action de prévention, ou de sensibilisation suppose forcément un taux d'échec variable, car - en dehors des vaccins obligatoires à la

naissance - elle propose une adhésion aux bonnes pratiques sans jamais les imposer. Comme toute entreprise de longue durée, la prévention des maladies est efficace si elle est intégrée dans le quotidien des personnes dès leur plus jeune âge. Elle est alors vécue non pas comme une contrainte, mais comme un véritable mode de vie. Les événements sportifs et culturels visant à rassembler des fonds pour les associations de patients, ou pour la recherche et le développement dans la lutte contre certaines maladies agissent également à titre de sensibilisation. De la sensibilisation à la prévention, il n'y a qu'un pas.

IML, en tant que porte-parole des activités de l'industrie du médicament, soutient ces initiatives. En effet, l'innovation pour laquelle nos industries œuvrent trouve son chemin dans le bénéfice des patients, c'est-à-dire l'extension de la durée de leur vie et l'amélioration de leur qualité de vie. Avant de devenir un patient, nous souhaitons que les personnes restent en bonne santé le plus longtemps possible. ■



Innovative Medicines for Luxembourg

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



Une approche complète et holistique

Pour l'industrie du médicament, prévenir les maladies c'est agir auprès des patients, mais aussi auprès des professionnels de santé. Des investissements importants sont consacrés à ce volet dans les laboratoires chaque année sur la base d'analyses d'impact. La prévention, au même titre que la recherche et le développement de médicaments innovants, suppose un ratio coût/efficacité qui dépasse de loin le cadre de l'industrie pharmaceutique et concerne en réalité tout l'écosystème de santé.

Petit rappel historico-médical de la prévention avec Stéphane Soulard, *Head of Market Access and Public Affairs* chez Boehringer Ingelheim.

Historiquement, à quand remontent les premières démarches de prévention?

Déjà dans l'antiquité, la construction d'infrastructures (aqueducs, bains publics ou évacuation des eaux usées) peut être considérée comme une démarche de prévention, en améliorant les conditions sanitaires des populations et d'hygiène dans les villes. Durant le Moyen-Âge, les personnes considérées comme pestiférées étaient tenues à l'écart pour prévenir la propagation de la maladie. Pour ce qui est de la vaccination, au X^{ème} siècle, les Chinois utilisaient des croûtes desséchées de variole qu'ils insufflaient dans les narines en guise de vaccination. Ce fut ensuite Edward Jenner qui développa un premier vaccin contre la variole à la fin du XVIII^e siècle, à partir de la vaccine, une maladie bénigne des vaches.

Lorsqu'on parle de prévenir les maladies, on pense d'abord aux campagnes de sensibilisation auprès du grand public. Quels sont les autres champs d'action que couvre la prévention?

En effet, lorsque nous pensons à la prévention, la première chose qui vient à



l'esprit est la vaccination, l'adoption de certaines règles d'hygiène, d'exercice, ou encore éviter certains milieux ou comportements qui peuvent favoriser l'apparition de maladies. Il s'agit de la prévention **primaire**, selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé. La prévention **secondaire** consiste à limiter ou retarder l'évolution d'une maladie, en agissant à un stade précoce. C'est par exemple le rôle des dépistages, ou des traitements préventifs qui peuvent être proposés pour une population à risque bien définie. Par exemple, nous savons que jusqu'à la moitié des patients atteints de sclérodémie systémique et qu'un quart des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent développer une fibrose pulmonaire impactant la qualité de vie des patients à terme. Cette fibrose se traduit par une dyspnée qui peut passer inaperçue, surtout chez ces patients qui ont des difficultés pour se déplacer,

et qui de fait n'est pas systématiquement recherchée lors d'examens cliniques. Un dépistage ainsi qu'un traitement précoce permettraient de limiter la perte de fonction pulmonaire.

La prévention **tertiaire** se centre sur l'anticipation des complications entraînées par la maladie, ou de son aggravation. Un traitement pharmacologique adapté et/ou un mode de vie adéquat permettent de prévenir les complications. Pour une prévention optimale, il est important de dépister précocement les populations à risque.

Enfin, on peut considérer la prévention **quaternaire** qui touche à la surmédicalisation de certains patients.

Avez-vous des exemples de maladies pour lesquelles des médicaments ont représenté des bénéfices significatifs en termes de prévention?

Le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale sont des conditions qui sont progressives par nature et qui sont liées entre elles. Les patients diabétiques peuvent souffrir de complications qui se développent silencieusement si elles ne sont pas anticipées. Il a été évalué que 30 à 40% d'entre eux développent une insuffisance rénale chronique. La présence d'une de ces conditions peut amplifier le risque et accélérer la progression des autres conditions. Les inhibiteurs du SGLT2 ont d'abord été développés pour le traitement du diabète, mais des essais cliniques ont démontré que cette classe de molécule pouvait aussi réduire les risques cardiovasculaires (mortalité ou hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque) chez les patients diabétiques ou mêmes non-diabétiques de plus de 20%. Les ISGLT2 permettent aussi de ralentir de moitié la progression de l'insuffisance rénale, ce qui pourrait retarder à terme l'entrée en dialyse.

Comment l'industrie du médicament justifie-t-elle les coûts liés à la prévention? Quelles sont leurs limites?

Notons tout d'abord l'aspect clinique, et les bénéfices concrets pour les patients. Hospitalisations, mortalité, dialyse,



oxygène portable, etc., sont des aspects fondamentaux pour la qualité de vie des patients, mais aussi de leurs personnes aidantes.

Les actions de prévention ont un coût. Pour prendre en compte l'impact économique de la prévention sur les firmes, il existe deux principaux types d'études pharmacoéconomiques. **L'analyse d'impact budgétaire** répond à la question «*combien ça coûte?*», en comparant le scénario actuel et un scénario considérant l'inclusion d'un nouveau traitement. À l'impact budgétaire pharmacologique, il est possible d'incorporer les données des essais cliniques, pour déduire les économies par exemple dues à la réduction du nombre d'hospitalisations du coût du traitement. **L'analyse de coût-efficacité** répond à la question «*est-ce efficient?*». Ici, nous modélisons la maladie et comparons les coûts et les bénéfices cliniques, mesurés par exemple en années de vie gagnées, ajustées pour la qualité de vie (QALY). Ces analyses de coût-efficacité sont largement plus complexes et il est important de tester la robustesse du modèle utilisé par différentes analyses de sensibilité.

L'industrie du médicament a un rôle fondamental dans la prévention, non seulement dans le développement des traitements innovants impactant la vie des patients, mais aussi dans la sensibilisation et l'éducation des professionnels de santé, la génération d'évidence ou plus généralement dans la création de projets. Néanmoins, **les actions de prévention ne peuvent avoir un réel impact sans collaboration avec d'autres parties prenantes** (professionnels de santé, associations de patients et médicales,

autorités publiques). Ensemble, une approche complète et holistique pourra in fine renforcer la capacité à prévenir les maladies, leurs risques associés et promouvoir le bien-être des individus.

Quels sont les moyens efficaces de soutenir la prévention au Luxembourg?

D'une part, favoriser des activités de dépistage dans les populations à risque ou instaurer des protocoles de soins systématiques avec aide informatique permettrait de détecter des maladies à des stades plus précoces. La plateforme E-santé est une architecture IT déjà existante qui peut aider dans ce sens. Par ailleurs, des techniques utilisant l'intelligence artificielle se développent pour faciliter par exemple le diagnostic différentiel de maladies respiratoires en examinant des spirométries ou des imageries médicales. D'autre part, lorsque la maladie est diagnostiquée, aussi bien les professionnels de santé (médecins, infirmiers) que les patients doivent bien connaître les risques et reconnaître les complications des maladies. Une autre condition est qu'une conversation de qualité s'installe entre patients et professionnels de santé pour déceler de nouveaux symptômes le plus tôt possible.

La prévention doit être une priorité pour le nouveau gouvernement. Elle représente des économies à moyen et long terme, avec une meilleure qualité de vie pour les citoyens du Grand-Duché. ■

Les références dont sont tirées les indications de cet article sont disponibles sur demande.

Advancements in precision medicine: navigating IDH1 mutation therapy

Tel était le titre de la soirée scientifique organisée avant l'été à Luxembourg, qui se tenait, avec le soutien des laboratoires Servier, sur les dernières actualités dans le cholangiocarcinome et la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Commun dénominateur: l'importance du testing pour la mutation IDH1, pour chaque patient, dès le diagnostic.



Pour en parler, Katharina Leonards (LNS), le Pr Eric Van Cutsem (UZ Leuven) et le Dr Dominic Kaddu-Mulindwa (CH du Nord), sous la modération du Dr Stefan Rauh (CH Emile Mayrisch).

Au cœur du débat: l'IDH

d'après la présentation de Katharina Leonards (LNS)



L'IDH désigne l'isocitrate déshydrogénase, enzyme clé dans le cycle de l'acide citrique pour la production d'énergie, générant le NADPH, qui peut être utilisé par la cellule pour produire de l'ATP par phosphorylation oxydative. L'IDH contribue ainsi à la production globale d'énergie par la cellule.

Le souci est que l'IDH connaît des mutations, associées à un gain de fonction. Ces mutations provoquent un changement dans l'activité enzymatique, convertissant l'alpha-cétoglutarate (α -KG) en un oncométabolite, le 2-hydroxyglutarate (2-HG), en utilisant le NADPH comme cofacteur.

Cet oncométabolite qu'est le 2-HG perturbe divers processus cellulaires, notamment la déméthylation de l'ADN et des histones, ce qui entraîne des altérations épigénétiques généralisées et une dysrégulation de la transcription. Et l'accumulation de 2-HG contribue à la tumorigenèse en favorisant la prolifération cellulaire, en inhibant la différenciation et en induisant une instabilité génomique.

IDH1 et IDH2

Il existe deux formes d'IDH:

- l'IDH1, localisée au niveau du cytoplasme cellulaire et des peroxysomes, et
- l'IDH2, localisée dans les mitochondries.

Chacune de ces formes est caractérisée par des «hotspots» de mutation diffé-

rents, avec pour sites de mutation courants R132 pour l'IDH1, ainsi que R140 ou R172 pour l'IDH2.

Chacune de ces formes est également associée à des cancers différents:

- gliomes, LMA et cholangiocarcinomes pour l'IDH1, et
- gliomes, LMA et autres cancers pour l'IDH2.

Enfin, chacune de ces mutations peut être ciblée par des inhibiteurs cliniques spécifiques, dont le but est d'inhiber la forme mutée afin de freiner l'accumulation de 2-HG.

Fast testing

Le nouveau développement présenté par Katharina Leonards pour le Luxembourg, est le fait que le LNS propose un fast testing totalement automatisé, incluant amplification PCR et détection en temps réel et analyse des données, permettant la détection qualitative des mutations IDH1 les plus courantes affectant les hotspots R132, IDH2 R140 et R172. ■

À retenir

Le fast testing a pour but de répondre aux attentes des oncologues en permettant un testing IDH1 pour chaque patient. Une avancée d'autant plus importante que **la fréquence des mutations IDH1 atteint 14 à 20% pour le cholangiocarcinome et 10% pour la LMA.**

Agents ciblés dans le cholangiocarcinome

d'après la présentation du Pr Eric Van Cutsem (UZ Leuven)

Qui mieux que le spécialiste louvaniste peut en témoigner: le cancer des voies biliaires n'est certes pas le plus fréquent, mais son incidence est en augmentation, avec pronostic péjoratif (survie globale à 5 ans de moins de 15%).

Il s'agit en effet d'un cancer agressif, difficile à traiter: quelque 80% des patients se présentent avec une maladie non résecable, et de nombreux patients avec une maladie résecable souffrent de récidives.

Le traitement standard reste limité, tant en première ligne qu'en seconde ligne; raison pour laquelle les cibles potentielles pour une thérapie ciblée suscitent un grand intérêt. Parmi ces cibles: la mutation IDHI, qui concerne 5-36% des cholangiocarcinomes intrahépatiques, 0-7% des cholangiocarcinomes extrahépatiques et 2% des formes vésiculaires.

Ivosidénib: first-in-class

L'ivosidénib est un inhibiteur puissant et sélectif de l'IDHI mutée, s'administrant par voie orale, indiqué pour le traite-

ment des patients adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation.

HI R132 et qui ont déjà été traités par au moins une ligne antérieure de thérapie systémique. Il permet de réduire les taux de 2-HG et de restaurer la différenciation de la cellule tumorale, ce qui est corrélé, comme le montrent les données cliniques, au contrôle de la maladie.

Étude ClarIDHy

Cibler de manière sélective l'IDHI mutée au moyen de l'ivosidénib afin de bloquer la production de 2-HG et de promouvoir ainsi la différenciation cellulaire normale, c'est la stratégie dont l'efficacité a été évaluée par l'étude ClarIDHy, présentée par le Pr Van Cutsem,.

L'étude a porté sur des patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé, de classe ECOG PS 0-1, ayant reçu une ou deux autres thérapies systémiques au préalable (hors IDH inhibiteur).

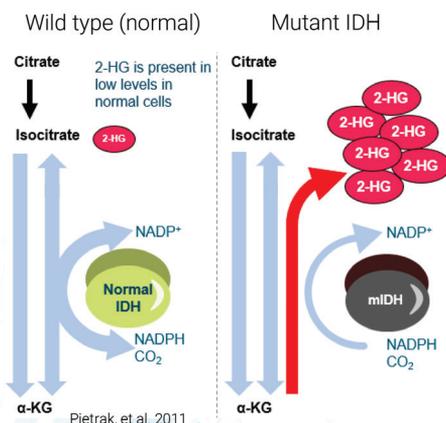
Comme le montre la courbe de survie, l'ivosidénib a significativement amélioré



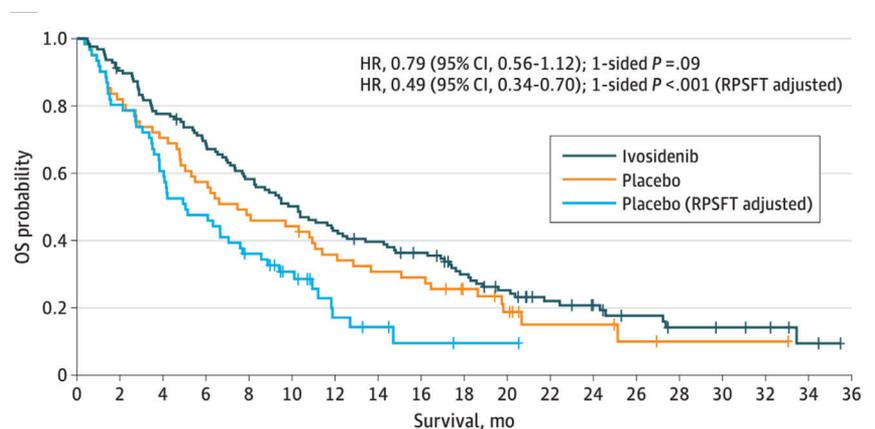
le critère principal, à savoir la survie sans progression de la maladie par rapport au placebo, qui passe à 2,7 mois contre 1,5 mois dans le groupe placebo, tandis que la survie globale passe à 10,3 mois, contre 5,1 mois dans le groupe placebo.

L'efficacité du traitement s'est avérée consistante dans les différents sous-groupes de patients, et notamment indépendamment du nombre de thérapies systémiques antérieures et du score ECOG PS.

Il est à noter également que parmi les 61 patients du groupe placebo, 70,5% ont bénéficié d'un passage (cross-over) à l'ivosidénib en mode ouvert en raison de la progression radiologique de la maladie, et 25 patients (dont 6 patients initialement sous placebo ayant



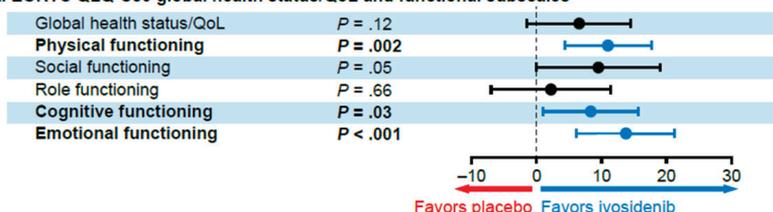
d'après Pietrak B, et al. *Biochemistry*. 2011;50(21):4804-4812



bénéficié de ce cross-over) sont restés sous ivosidénib pendant plus d'une année.

Enfin, autre marqueur du profil de sécurité favorable de l'ivosidénib, l'étude ClarIDHy a également mis en évidence l'effet bénéfique de l'ivosidénib sur la qualité de vie des patients, par rapport au groupe placebo, avec un niveau de significativité atteint en ce qui concerne le fonctionnement physique, cognitif et émotionnel. ■

A. EORTC QLQ-C30 global health status/QoL and functional subscales



À retenir

- Le cholangiocarcinome est une maladie orpheline, souvent diagnostiquée à un stade tardif et dont le pronostic est sombre, avec les thérapies standard.
- Des altérations moléculaires étant observées chez près d'un tiers des patients atteints de cholangiocarcinome, l'avènement de molécules ciblées ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.
- Au vu de ces résultats, l'ivosidénib est devenu un traitement de référence en 2^e ligne pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome avec mutation IDH1

LMA IDH1-mutée: des patients jusque-là souvent inéligibles à une chimiothérapie intensive

d'après la présentation du Dr Dominic Kaddu-Mulindwa (CH du Nord)

La prise en charge de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les sujets âgés est souvent compliquée par les comorbidités. Il s'agit également d'une pathologie où les mutations de l'IDH1, présentes chez 6 à 10% des patients, permettent de définir un sous-groupe de patients dont le pronostic est médiocre.

Le Dr Dominic Kaddu-Mulindwa a illustré par l'étude AGILE la plus-value apportée par l'ivosidénib, en combinaison avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes avec une LMA nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, et qui ne sont pas éligibles pour recevoir une chimiothérapie d'induction standard.

Étude AGILE

L'étude AGILE a inclus un total de 146 patients. Ces patients atteints d'une LMA confirmée, avec mutation IDH1. Ils

étaient atteints d'une maladie de classe ECOG PS 0-1, et étaient inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Au cours de cette étude en double aveugle, le traitement par azacitidine (AZA) a été administré dans les deux groupes randomisés pendant 7 jours par cycles de 28 jours, en association avec l'ivosidénib (IVO) ou le placebo (PBO), une fois par jour pendant au moins 6 cycles, sauf en cas de rechute, de progression de la maladie, de toxicité inacceptable ou de décès du patient. Le passage à l'IVO+AZA a été autorisé pour les patients éligibles du groupe PBO+AZA une fois que l'étude a été déclarée positive et que le recrutement de l'étude a été arrêté.

OS de plus de 29 mois

Les résultats ont montré une amélioration rapide de la survie sans progression de la maladie (PFS), avec une PFS

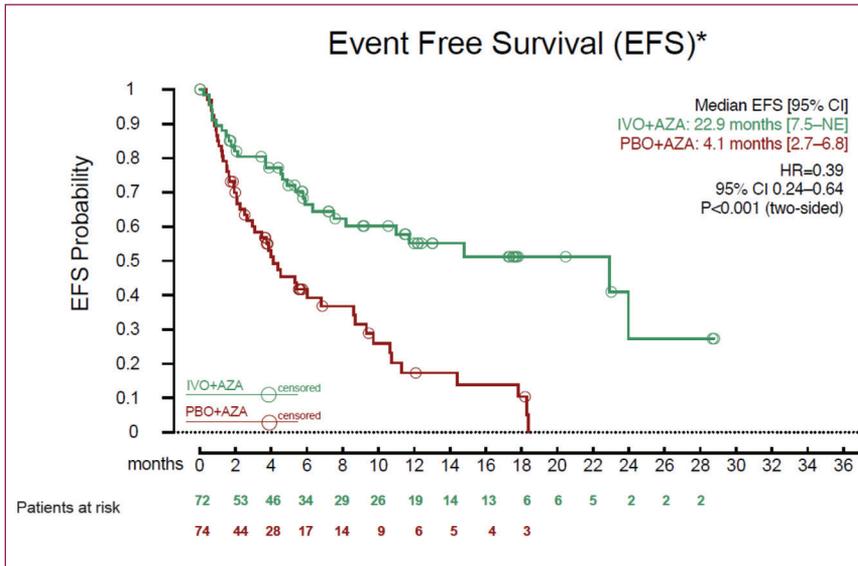


médiane de 22,9 mois dans le groupe IVO+AZA, contre 4,1 mois dans le groupe PBO+AZA (p<0,001).

À noter que l'enrôlement dans l'étude a en effet été interrompu prématurément en raison de l'observation d'une différence cliniquement significative entre les groupes de traitement.

Dans la LMA, le mode d'action de l'ivosidénib (restauration de la différenciation normale des blastes et leucocytes fonctionnels), note le Dr Dominic Kaddu-Mulindwa, le patient sort très vite

Un protocole thérapeutique a dès lors été proposé sur la base des premiers cas durant l'étude AGILE. ■



À retenir

- La prise en charge de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les sujets âgés est souvent compliquée par les comorbidités, rendant de nombreux patients inéligibles à une chimiothérapie d'induction intensive.
- Des mutations de l'IDH1 sont présentes chez 6 à 10% des patients atteints de LMA.
- Au vu de ces bénéfiques observés en termes de survie, les recommandations les plus récentes préconisent dès lors de rapidement la présence d'une mutation IDH1 chez les patients inéligibles à un traitement intensif, afin de pouvoir proposer dès que possible un traitement par ivosidénib pour les patients porteurs d'une mutation IDH1 non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard.

de la zone dangereuse de la maladie, et présente moins d'infections ou de neutropénies fébriles.

Enfin, le suivi à long terme de l'étude AGILE confirme les bénéfices à long terme de la combinaison IVO+AZA.

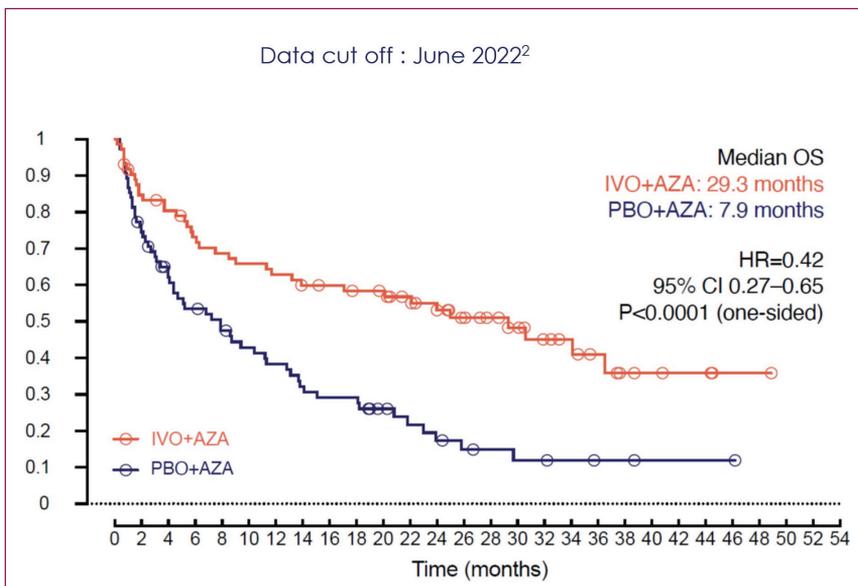
Les résultats après un suivi médian de 28,6 mois, présentés en 2023 à l'ASCO, montrent une survie globale (OS) médiane de 29,3 mois dans le groupe IVO+AZA, contre 7,9 mois dans le groupe PBO+AZA ($p<0,001$).

Tolérance et sécurité

L'ivosidénib est globalement bien toléré, avec un profil de sécurité favorable. On peut globalement mentionner comme effets indésirables l'observation de cas d'augmentation de l'intervalle QT.

Dans le cas spécifique de la LAM, il faut également être attentif au risque de syndrome de différenciation, lié à la prolifération de cellules leucémiques différenciées, qui peuvent altérer l'équilibre des cytokines, et entraîner des lésions tissulaires et une inflammation systémique.

Dr R. Dehesbaye
 pour Semper Luxembourg
 Soirée scientifique organisée avec le support des laboratoires Servier



Références:

- 1 Aguado-Fraile E, et al. Future Oncol. 2021;17(16):2057-2074
- 2 Lowery MA, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(9):711-720
- 3 Abou-Alfa G et al. Lancet Oncol, 2020
- 4 Zhu A et al. JAMA Oncol, 2021
- 5 Clinical Study Protocol AG120-C-009, version 7 (March 2020). *Geographic regions: US/Canada, Western Europe, Israel & Australia, Japan, and ROW
- 6 De Botton et al. ASCO 2023, P142
- 7 CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for AML v1.2022.



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. See section 'Undesirable effects' for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Tibsovo 250 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each film-coated tablet contains 250 mg of ivosidenib. **Excipient with known effect:** Each film-coated tablet contains lactose monohydrate equivalent to 9.5 mg lactose (see section 4.4 of the summary of product characteristics). For the full list of excipients, see section 6.1 of the summary of product characteristics. **PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet (tablet). Blue, oval shaped, film-coated tablets approximately 18 mm in length, debossed with 'IVO' on one side and '250' on the other side. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Tibsovo in combination with azacitidine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation who are not eligible to receive standard induction chemotherapy (see section 5.1 of the summary of product characteristics). Tibsovo monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation who were previously treated by at least one prior line of systemic therapy (see section 5.1 of the summary of product characteristics). **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated under the supervision of physicians experienced in the use of anti-cancer medicinal products. Before taking Tibsovo, patients must have confirmation of an IDH1 R132 mutation using an appropriate diagnostic test. **Posology. Acute myeloid leukaemia:** The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily. Ivosidenib should be started on Cycle 1 Day 1 in combination with azacitidine at 75 mg/m² of body surface area, intravenously or subcutaneously, once daily on Days 1-7 of each 28-day cycle. The first treatment cycle of azacitidine should be given at 100% of the dose. It is recommended that patients be treated for a minimum of 6 cycles. For the posology and method of administration of azacitidine, please refer to the full product information for azacitidine. Treatment should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient. **Cholangiocarcinoma:** The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily. Treatment should be continued until disease progression or until treatment is no longer tolerated by the patient. **Missed or delayed doses:** If a dose is missed or not taken at the usual time, the tablets should be taken as soon as possible within 12 hours after the missed dose. Two doses should not be taken within 12 hours. The tablets should be taken as usual the following day. If a dose is omitted, replacement tablets should not be taken. The tablets should be taken as usual the following day. **Precautions to be taken prior to administration and monitoring.** An electrocardiogram (ECG) must be performed prior to treatment initiation. Heart rate corrected QT (QTc) should be less than 450 msec prior to treatment initiation and, in the presence of an abnormal QT, practitioners should thoroughly reassess the benefit/risk of initiating ivosidenib. In case of QTc interval prolongation between 480 msec and 500 msec, initiation of treatment with ivosidenib should remain exceptional and be accompanied by close monitoring. An ECG must be performed prior to treatment initiation, at least weekly during the first 3 weeks of therapy and then monthly thereafter if the QTc interval remains ≤ 480 msec. QTc interval abnormalities should be managed promptly (see Table 1 and section 4.4 of the summary of product characteristics). In case of suggestive symptomatology, an ECG should be performed as clinically indicated. Concomitant administration of medicinal products known to prolong the QTc interval, or moderate or strong CYP3A4 inhibitors may increase the risk of QTc interval prolongation and should be avoided whenever possible during treatment with Tibsovo. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative is not possible. An ECG should be performed prior to co-administration, weekly monitoring for at least 3 weeks and then as clinically indicated (see below and sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the summary of product characteristics). Complete blood count and blood chemistry should be assessed prior to the initiation of Tibsovo, at least once weekly for the first month of treatment, once every 4 weeks for the second month, and at each medical visit for the duration of therapy as clinically indicated. **Dose modification for concomitant administration of moderate or strong CYP3A4 inhibitors:** If use of moderate or strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, the recommended dose of ivosidenib should be reduced to 250 mg (1 x 250 mg tablet) once daily. If the moderate or strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, the dose of ivosidenib should be increased to 500 mg after at least 5 half-lives of the CYP3A4 inhibitor (see above and sections 4.4 and 4.5 of the summary of product characteristics). **Dose modifications and management recommendations for adverse reactions (Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is severe, Grade 4 is life-threatening). Differentiation syndrome** (see sections 4.4 and 4.8 of the summary of product characteristics): If differentiation syndrome is suspected, administer systemic corticosteroids for a minimum of 3 days and taper only after symptom resolution. Premature discontinuation may result in symptom recurrence. Initiate haemodynamic monitoring until symptom resolution and for a minimum of 3 days. Interrupt Tibsovo if severe signs/symptoms persist for more than 48 hours after initiation of systemic corticosteroids. Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily when signs/symptoms are moderate or lower and upon improvement in clinical condition. **Leukocytosis** (white blood cell count $> 25 \times 10^9/L$ or an absolute increase in total white blood cell count $> 15 \times 10^9/L$ from baseline, see sections 4.4 and 4.8 of the summary of product characteristics): Initiate treatment with hydroxycarbamide according to institutional standards of care and leukapheresis as clinically indicated. Taper hydroxycarbamide only after leukocytosis improves or resolves. Premature discontinuation may result in recurrence. Interrupt Tibsovo if leukocytosis has not improved after initiation of hydroxycarbamide. Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily when leukocytosis has resolved. **QTc interval prolongation ≤ 480 to < 500 msec** (Grade 2, see sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the summary of product characteristics): Monitor and supplement electrolyte levels as clinically indicated. Review and adjust concomitant medicinal products with known QTc interval-prolonging effects (see section 4.5 of the summary of product characteristics). Interrupt Tibsovo until QTc interval returns to ≤ 480 msec. Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily after the QTc interval returns to ≤ 480 msec. Monitor ECGs at least weekly for 3 weeks and as clinically indicated following return of QTc interval to ≤ 480 msec. **QTc interval prolongation > 500 msec** (Grade 3, see sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the summary of product characteristics): Monitor and supplement electrolyte levels as clinically indicated. Review and adjust concomitant medicinal products with known QTc interval prolongation effects (see section 4.5 of the summary of product characteristics). Interrupt Tibsovo and monitor ECG every 24 h until QTc interval returns to within 30 msec of baseline or ≤ 480 msec. In case of QTc interval prolongation > 500 msec, in addition to the interruption of ivosidenib already scheduled, consider placing the patient under continuous electrocardiographic monitoring until QTc returns to values < 500 msec. Resume treatment at 250 mg ivosidenib once daily after QTc interval returns to within 30 msec of baseline or ≤ 480 msec. Monitor ECGs at least weekly for 3 weeks and as clinically indicated following return of QTc interval to within 30 msec of baseline or ≤ 480 msec. If alternative aetiology for QTc interval prolongation is identified, dose may be increased to 500 mg ivosidenib once daily. **QTc interval prolongation with signs/symptoms of life-threatening ventricular arrhythmia** (Grade 4, see sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the summary of product characteristics): Permanently discontinue treatment. **Other Grade 3 or higher adverse reactions:** Interrupt Tibsovo until toxicity resolves to Grade 1 or lower, or baseline, then resume at 500 mg daily (Grade 3 toxicity) or 250 mg daily (Grade 4 toxicity). If Grade 3 toxicity recurs (a second time), reduce Tibsovo dose to 250 mg daily until the toxicity resolves, then resume 500 mg daily. If Grade 4 toxicity recurs (a third time), or Grade 4 toxicity recurs, discontinue Tibsovo. **Special populations. Elderly:** No dose adjustment is required in elderly patients (≥ 65 years old, see sections 4.8 and 5.2 of the summary of product characteristics). No data are available for patients aged 85 years or older. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild (eGFR ≥ 60 to < 90 mL/min/1.73 m²) or moderate (eGFR ≥ 30 to < 60 mL/min/1.73 m²) renal impairment. A recommended dose has not been determined for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²). Tibsovo should be used with caution in patients with severe renal impairment and this patient population should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2 of the summary of product characteristics). **Hepatic impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). A recommended dose has not been determined for patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). Tibsovo should be used with caution in patients with moderate and severe hepatic impairment and this patient population should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2 of the summary of product characteristics). **Paediatric population:** The safety and efficacy of Tibsovo in children and adolescents < 18 years old have not been established. No data are available. **Method of administration:** Tibsovo is for oral use. The tablets are taken once daily at about the same time each day. Patients should not eat anything for 2 hours before and through 1 hour after taking the tablets (see section 5.2 of the summary of product characteristics). The tablets should be swallowed whole with water. Patients should be advised to avoid grapefruit and grapefruit juice during treatment (see section 4.5 of the summary of product characteristics). Patients should also be advised not to swallow the silica gel desiccant found in the tablet bottle (see section 6.5 of the summary of product characteristics). **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the summary of product characteristics. Concomitant administration of strong CYP3A4 inducers or dabigatran (see sections 4.5 of the summary of product characteristics). Congenital long QT syndrome. Familial history of sudden death or polymorphic ventricular arrhythmia. QT/QTc interval > 500 msec, regardless of the correction method (see section 4.2 and 4.4 of the summary of product characteristics). **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE*** **Differentiation syndrome in patients with AML:** Differentiation syndrome may be life-threatening or fatal if not treated. Patients must be informed of signs and symptoms of differentiation syndrome, be advised to contact their physician immediately if these occur and the need to carry the Patient Alert Card with them at all times. Interrupt treatment with Tibsovo if severe signs/symptoms persist for more than 48 hours after the initiation of systemic corticosteroids. **QTc interval prolongation:** Any abnormalities should be managed promptly. In case of suggestive symptomatology, an ECG should be performed. In case of severe vomiting and/or diarrhoea, an assessment of serum electrolyte abnormalities must be performed. Patients should be informed of the risk of QTc prolongation, its signs and symptoms and be advised to contact their physician immediately if these occur. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative to medicinal products known to prolong the QTc interval, or moderate or strong CYP3A4 inhibitors is not possible. Closely monitor patients with congestive heart failure, electrolyte abnormalities or if administration of furosemide is clinically indicated to manage differentiation syndrome. Treatment should be permanently discontinued if patients develop QTc interval prolongation with signs or symptoms of life-threatening arrhythmia. Use with caution in patients who have either albumin levels below the normal range or are underweight. **Severe renal impairment:** use with caution and closely monitor. **Hepatic impairment:** use with caution and closely monitor in patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). Use with caution in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). **Excipients:** contains lactose and sodium (essentially sodium free). **INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION*** **Contraindicated:** strong CYP3A4 inducers; dabigatran *Not recommended:* moderate or strong CYP3A4 inhibitors; medicinal products known to prolong QTc interval: OAT3 or OATP1B1/IB3 substrates; CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 or CYP2C9 substrates with a narrow therapeutic index, or CYP2C19 substrates; itraconazole or ketoconazole; UGT substrates. **Precautions:** hormonal contraceptives. **FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION*** Tibsovo is not recommended for use during pregnancy. Women of childbearing potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with Tibsovo and should avoid becoming pregnant during therapy. Effective contraception should be used during treatment and for at least 1 month after the last dose. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose. **EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES*** Minor influence. Fatigue and dizziness should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machines. **UNDESIRABLE EFFECTS** **Newly diagnosed acute myeloid leukaemia in combination with azacitidine. Summary of the safety profile.** The most common adverse reactions were vomiting (40%), neutropenia (31%), thrombocytopenia (28%), electrocardiogram QT prolonged (21%), nausea (19%). The most common serious adverse reactions were differentiation syndrome (8%) and thrombocytopenia (3%). In patients treated with ivosidenib in combination with azacitidine, the frequency of discontinuation of ivosidenib due to adverse reactions was 6%. Adverse reactions leading to discontinuation were electrocardiogram QT prolonged (1%), insomnia (1%), neutropenia (1%) and thrombocytopenia (1%). The frequency of dose interruption of ivosidenib due to adverse reactions was 35%. The most common adverse reactions leading to dose interruption were neutropenia (24%), electrocardiogram QT prolonged (7%), thrombocytopenia (7%), leukopenia (4%) and differentiation syndrome (3%). The frequency of dose reduction of ivosidenib due to adverse reactions was 19%. Adverse reactions leading to dose reduction were electrocardiogram QT prolonged (10%), neutropenia (8%) and thrombocytopenia (1%). **List of adverse reactions.** The frequencies of adverse reactions are based on Study AG120-C-009 which included 72 patients with newly diagnosed AML randomised to and treated with ivosidenib (500 mg daily) in combination with azacitidine. The median duration of treatment with Tibsovo was 8 months (range 0.1 to 40.0 months). The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than ivosidenib, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); very rare ($< 1/10000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Adverse drug reactions reported in patients with newly diagnosed AML treated with ivosidenib in combination with azacitidine in clinical study AG120-C-009 (N=72):** **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Differentiation syndrome, leukocytosis, thrombocytopenia, neutropenia; Common: Leukopenia. **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia. **Nervous system disorders:** Very common: Headache, dizziness; Common: Neuropathy peripheral. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Vomiting (Grouped term includes vomiting and retching); Common: Oropharyngeal pain, Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Pain in extremity, arthralgia, back pain. **Investigations:** Very common: Electrocardiogram QT prolonged. **Previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma. Summary of the safety profile.** The most common adverse reactions were fatigue (43%), nausea (42%), abdominal pain (35%), diarrhoea (35%), decreased appetite (24%), ascites (23%), vomiting (23%), anaemia (19%) and rash (15%). The most common serious adverse reactions were ascites (2%), hyperbilirubinemia (2%), and jaundice cholestatic (2%). In patients treated with ivosidenib, the frequency of treatment discontinuation due to adverse reactions was 2%. Adverse reactions leading to discontinuation were ascites (1%) and hyperbilirubinemia (1%). The frequency of dose interruption of ivosidenib due to adverse reactions was 16%. The most common adverse reactions leading to dose interruption were hyperbilirubinemia (3%), alanine aminotransferase increased (3%), aspartate aminotransferase increased (3%), ascites (2%) and fatigue (2%). The frequency of dose reduction of ivosidenib due to adverse reactions was 4%. Adverse reactions leading to dose reduction were electrocardiogram QT prolonged (3%) and neuropathy peripheral (1%). **List of adverse reactions.** The frequencies of adverse reactions are based on Study AG120-C-005 which included 123 patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma, randomised to and treated with 500 mg ivosidenib once daily. The median duration of treatment with Tibsovo was 2.8 months (range 0.1 to 45.1 months; mean [standard deviation (SD)] 6.7 (8.2) months). The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than ivosidenib, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); very rare ($< 1/10000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Adverse drug reactions reported in patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with ivosidenib in clinical study AG120-C-005 (N=123):** **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite. **Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral, headache. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Ascites, diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain. **Hepatobiliary disorders:** Common: Jaundice cholestatic, hyperbilirubinemia. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Rash (grouped term includes rash, rash maculo-papular, erythema, rash macular, dermatitis exfoliative generalized, drug eruption, and drug hypersensitivity). **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; Common: Fall. **Investigations:** Very common: Aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased; Common: Electrocardiogram QT prolonged, alanine aminotransferase increased, white blood cell count decreased, platelet count decreased. **Description of selected adverse reactions. Differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukaemia (see sections 4.2 and 4.4 of the summary of product characteristics).** In study AG120-C-009, in the 72 patients with newly diagnosed AML treated with Tibsovo in combination with azacitidine, 14% experienced differentiation syndrome. No patient discontinued ivosidenib treatment due to differentiation syndrome and dose interruptions (3%) to manage signs/symptoms were required in a minority of patients. Of the 10 patients who experienced differentiation syndrome, all recovered after treatment or after dose interruption of Tibsovo. The median time to onset of differentiation syndrome was 20 days. Differentiation syndrome occurred as early as 3 days and up to 46 days after treatment initiation during combination therapy. **QTc interval prolongation (see sections 4.2, 4.4 and 4.5 of the summary of product characteristics).** In Study AG120-C-009, in the 72 patients with newly diagnosed AML treated with ivosidenib in combination with azacitidine, who had at least one post-baseline ECG assessment, were found to have a QTc interval > 500 msec, 24% had an increase from baseline QTc ≥ 60 msec. One percent (1%) of patients discontinued ivosidenib treatment due to electrocardiogram QT prolonged, dose interruption and reduction were required in 7% and 10% of patients, respectively. The median time to onset of QTc prolongation in patients treated with ivosidenib was 29 days. Electrocardiogram QT prolonged occurred as early as 1 day and up to 18 months after treatment initiation. In Study AG120-C-005, in the 123 patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with ivosidenib monotherapy, electrocardiogram QT prolonged was reported in 10%; 2% experienced Grade 3 or higher reactions. Based on the analysis of the ECGs, 15% of patients treated with ivosidenib in combination with azacitidine, who had at least one post-baseline ECG assessment, were found to have a QTc interval > 500 msec and 5% QTc interval prolongation > 60 msec from baseline. Dose reduction to manage signs/symptoms was required in 3% of patients. The median time to onset of QTc prolongation in patients treated with ivosidenib monotherapy was 28 days. Electrocardiogram QT prolonged occurred as early as 1 day and up to 23 months after treatment initiation. **Special populations. Hepatic impairment.** The safety and efficacy of ivosidenib have not been established in patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). A trend to a higher incidence of adverse reactions was observed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A) (see sections 4.2 and 5.2 of the summary of product characteristics). **Reporting of suspected adverse reactions.** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.afmps.be / www.fagg.be Department Vigilance, website: www.eenbijwerkingmelden.be / www.notifierneffetindesinclairable.be. E-mail: adr@afmps.be **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site Internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **OVERDOSE*** **PHARMACODYNAMIC PROPERTIES*** Ivosidenib is an inhibitor of the mutant IDH1 enzyme. Mutant IDH1 converts alpha-ketoglutarate (α -KG) to 2-hydroxyglutarate (2-HG) which blocks cellular differentiation and promotes tumorigenesis in both hematologic and non-hematologic malignancies. The mechanism of action of ivosidenib beyond its ability to reduce 2-HG and restore cellular differentiation is not fully understood across indications. **PRESENTATION*** Pack of 60 film-coated tablets. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Les Laboratoires Servier - 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/23/1728/001 **LEGAL STATUS DELIVERY** Medicinal product subject to medical prescription **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 12/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

Tibsovo 250 mg film-coated tablets	Ex-factory price (excl. VAT)
60 tablets	€ 13,800,00



* For complete information, please refer to the Summary of Product Characteristics.



TIBSOVO[®]

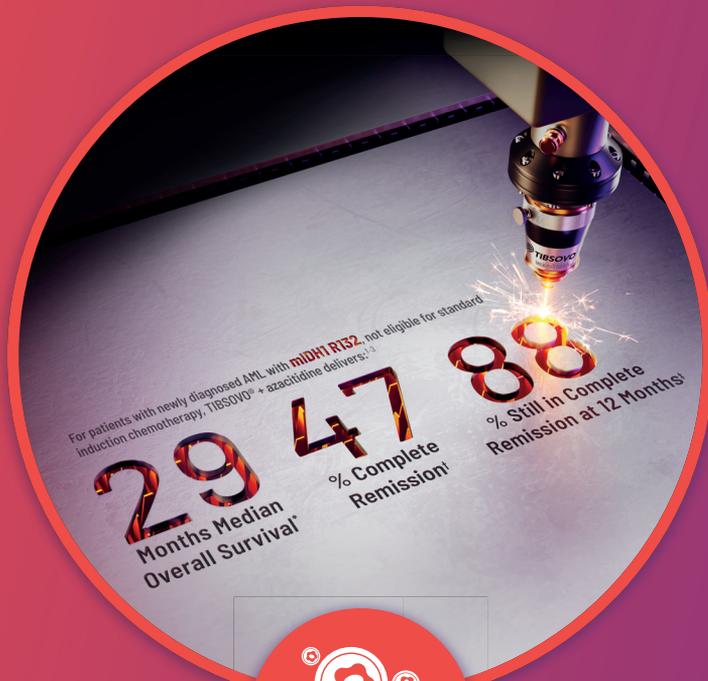
ivosidenib tablets 250mg



**NOMINEE
2023**



THE POWER OF PRECISION



For patients with newly diagnosed AML with **mIDH1 R132**, not eligible for standard induction chemotherapy, TIBSOVO[®] + azacitidine delivers:^{1,2}

29 Months Median Overall Survival*

47 % Complete Remission

88 % Still in Complete Remission at 12 Months



IDH1

IDH2
FGFR2
HER2/neu
PIK3CA
NTRK
BRAF

mOS# **x2**
mPFS§ **x2**



TIBSOVO[®] in combination with azacitidine is indicated for the treatment of adult patients with **newly diagnosed AML with an IDH1 R132 mutation** who are not eligible to receive standard induction chemotherapy.¹

TIBSOVO[®] monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with **locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation** who were previously treated by at least 1 prior line of systemic therapy.¹

AML, acute myeloid leukemia; CCA, cholangiocarcinoma; CI, confidence interval; HR, hazard ratio
 1. TIBSOVO[®] Summary of Product Characteristics 2023 2. De Botton, S., et al. (2023). Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. Poster discussion at the ASCO 2023 conference. Journal of Clinical Oncology, 41:16_suppl, 7012-7012. 3. Montesinos, P., et al. (2022). Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine, 386(16), 1519-1531. 4. Abou-Alfa, G. K., et al. (2020). Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet. Oncology, 21(6), 796-807 5. Zhu, A. X., et al. (2021). Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology, 7(11), 1669-1677.
 * 29.3 months (95% CI 13.2, not reached) vs 7.9 months (95% CI, 4.1-11.3) with placebo (PBO) + azacitidine (AZA) (HR 0.42 [0.27, 0.65]; p,0.0001).^{1,2} †(95% CI, 35-59) vs 15% (95% CI, 8-25) with PBO + AZA (P<0.001).² ‡(95% CI, 675-96.2) vs 36% with PBO + AZA.¹ #10.3 months (95% CI, 7.8-12.4) vs 5.1 months (95% CI, 3.8-7.6) with placebo (RPSFT-adjusted)^{3,4} § 2.7 months (95% CI, 1.6-4.2) vs 1.4 months (95% CI, 1.4-1.6) with placebo^{4,5}
 BENTO SB 25 C1 SP 22 - Date of approval of the medical information: 13/08/2024



L'excellence de la recherche luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson se mondialise

Le programme luxembourgeois de recherche translationnelle «NCER-PD» rejoint la prestigieuse initiative «Parkinson's Progression Markers» de la Fondation Michael J. Fox.

Récemment, le Centre national d'excellence dans la recherche sur la maladie de Parkinson (*National Centre of Excellence for Research on Parkinson's Disease - NCER-PD*) est devenu l'un des 51 sites cliniques participant à l'initiative sur les marqueurs de progression de la maladie de Parkinson (*Parkinson's Progression Markers - PPMI*), une étude clinique observationnelle de référence promue par la Fondation Michael J. Fox (*The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research - MJFF*).

L'initiative PPMI: un impact thérapeutique concret

Lancée en 2010, PPMI est largement reconnue comme l'initiative la plus ambitieuse et la plus importante dans l'histoire de la recherche sur la maladie de Parkinson (MP). Elle vise à développer des marqueurs biologiques du risque, de l'apparition et de la progression de la maladie de Parkinson en établissant une vaste collection d'échantillons cliniques et biologiques dans de multiples cohortes, dans le but de faire progresser la prévention, le diagnostic et le traitement de cette maladie neurodégénérative.

PPMI a récemment permis le développement d'un nouveau test biologique pour la maladie de Parkinson (*alpha-synuclein seed amplification assay - α Syn-SAA*), qui démontre une grande précision diagnostique, différencie les sous-types moléculaires et détecte la maladie avant l'apparition des symptômes. Au cours de la prochaine phase de recherche, PPMI élargira sa population d'étude pour inclure des individus qui n'ont pas encore développé les symptômes de mouvement de la MP, mais qui peuvent être exposés à un risque accru de développer la maladie.

PPMI a permis le développement d'un nouveau test biologique qui détecte la maladie avant l'apparition des symptômes.

NCER-PD: une expertise de renommée internationale

Dans ce contexte, le programme luxembourgeois «NCER-PD» a été reconnu comme initiative de référence dans la recherche sur la maladie de Parkinson, étant devenu désormais l'un des 51 sites de recrutement de PPMI dans le monde. Le consortium de NCER-PD, financé par le *Luxembourg National Research Fund* (FNR) entre 2015 et 2023, comprend tous les instituts clés dans le domaine de la recherche biomédicale au Luxembourg, à savoir le *Luxembourg Institute of Health* (LIH), le *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) de l'Université du Luxembourg, le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), et le Laboratoire National de Santé (LNS). De plus, le programme a bénéficié d'importantes collaborations avec les Hôpitaux Robert Schuman (HRS), le Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM) et le Centre Hospitalier du Nord (ChDN), qui ont fourni leur soutien aux activités de recherche et de recrutement de patients.

Ce programme contribuera à l'étude PPMI grâce à l'expertise inégalée du Luxembourg dans l'établissement de cohortes de participants diversifiées et profondément caractérisées. En effet, des milliers de participants au Luxembourg ont déjà soutenu NCER-PD, notamment dans le contexte de la cohorte initiale de 1.600 patients atteints de MP et de volontaires en bonne santé du Luxembourg et de la Grande Région, ainsi que dans le contexte de deux nouvelles cohortes comprenant des personnes présentant des facteurs de risque tels que le trouble du comportement en sommeil paradoxal et des individus porteurs de mutations du gène GBA1, en plus des participants de l'étude «*Healthy Brain Ageing*» (HeBA).

«*Bien que des progrès aient été réalisés en termes d'amélioration du diagnostic de la maladie de Parkinson, nous devons encore explorer davantage le rôle d'une variété de facteurs dans la prédiction de son apparition et de sa progression. À cette*

fin, la création de cohortes d'individus présentant des facteurs de risque connus est un élément clé. Nous sommes donc ravis de contribuer à une étude clinique internationale aussi prestigieuse grâce à nos connaissances et à notre expertise dans la mise en place de telles cohortes et dans la découverte et la validation de biomarqueurs», explique le professeur Rejko Krüger, directeur du département de médecine transversale translationnelle (TTM) au LIH, chef du groupe de recherche «*neurosciences translationnelles*» au LCSB, neurologue au CHL et coordinateur de NCER-PD.

Le recrutement de patients pour PPMI au Grand-Duché

Le consortium de NCER-PD, dirigé par le LIH et en collaboration actuellement avec des partenaires cliniques comprenant le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et les Hôpitaux Robert Schuman (HRS), sera responsable du recrutement des participants locaux de PPMI - y compris les personnes vivant avec la maladie et les personnes à risque - à la «*Parkinson Research Clinic*» dans le cadre du Centre luxembourgeois de recherche clinique et translationnelle (LCTR - *Fuerschungsklinik Lëtzebuerg*) récemment mis en place. «*Dans le cadre de PPMI, nous collaborons actuellement avec le CHL et les HRS qui nous soutiennent dans cet effort de recrutement en effectuant des analyses d'imagerie médicale sur les participants. Cependant, nous sommes bien évidemment ouverts à étendre notre collaboration avec les autres principaux hôpitaux du pays, le soutien desquels nous a déjà été précieux lors des activités de NCER-PD»,* explique le Dr Joëlle Fritz, *Research and Strategy Specialist* de TTM au LIH.

Le recrutement des participants sur le site luxembourgeois de PPMI a débuté en avril 2024 et devrait durer jusqu'en décembre 2026, l'objectif étant de recruter au moins 50 personnes. Les premiers participants luxembourgeois font actuellement l'objet d'un processus de sélection en vue du recrutement. Il s'agit de personnes âgées de plus de 60 ans

présentant des facteurs de risque tels qu'une diminution de l'odorat (hyposmie), un membre de la famille au premier degré atteint de la MP, des mutations génétiques dans les gènes LRRK2 et/ou GBA, ou un diagnostic de trouble du comportement en sommeil paradoxal. Des visites de suivi supplémentaires seront prévues pour les participants inclus.

«*Nous sommes extrêmement reconnaissants à la Fondation Michael J. Fox de nous avoir donné l'opportunité de participer à une étude internationale aussi novatrice et nous nous réjouissons de collaborer à cette initiative mondiale d'excellence dans le domaine de la maladie de Parkinson. J'aimerais également renouveler notre gratitude à tous les participants actuels et futurs de l'étude pour leur aide concrète dans la lutte permanente contre ce trouble neurodégénératif»,* ajoute le professeur Krüger.

«*C'est en faisant appel au pouvoir de la communauté pour élargir notre compréhension de la biologie de la maladie de Parkinson et à l'expérience vécue par les patients que la Fondation a permis les dernières percées scientifiques»,* a déclaré Mark Frasier, PhD, directeur scientifique de la MJFF. «*Grâce au soutien des patients, de leurs proches, et des responsables d'études du monde entier, PPMI a transformé tout ce que nous savons sur la façon dont la maladie se déclare et évolue au fil du temps. Avec l'expansion des sites PPMI dans le monde entier, y compris nos amis des principaux instituts de recherche du Luxembourg, nous sommes prêts à maintenir une dynamique essentielle dans l'ère de la recherche sur la maladie de Parkinson».*

Financements et collaborations

Le projet PPMI est sponsorisé par la Fondation Michael J. Fox (MJFF). NCER-PD a été financé par le Luxembourg National Research Fund (FNR) entre 2015 et 2023 sur deux périodes de quatre ans chacune. Le programme NCER-PD est actuellement coordonné et majoritairement financé par le LIH à travers des fonds propres. ■

SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES NOVATRICES ET NOUVEL ESPOIR POUR LE TRAITEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE.

Une approche multidisciplinaire de l'endométriose est nécessaire, avec un traitement adapté aux besoins et aux souhaits individuels de la patiente. Au cours des congrès SEUD et HARTUS 2024, un symposium sponsorisé par Gedeon Richter a souligné l'importance de cette approche individualisée et la nécessité de développer de nouveaux traitements. Le symposium SEUD a également examiné de plus près l'efficacité et la sécurité à long terme de la thérapie combinée avec rélugolix (Ryeqo[®]) pour le traitement symptomatique de l'endométriose.

Les différents défis médicaux que pose l'endométriose

L'endométriose est une maladie chronique, inflammatoire et hétérogène dont les principaux symptômes sont la dysménorrhée, la dyspareunie, les douleurs pelviennes non menstruelles et/ou l'infertilité. Lors du symposium SEUD, la Prof. Dr Filipa Osorio (Portugal) a souligné que **l'endométriose constitue un problème majeur de santé publique**¹. Jusqu'à 10 % des femmes fertiles sont touchées par l'endométriose¹, avec un pic de prévalence entre 25 et 35 ans. Environ 200 millions de femmes souffrent de cette maladie dans le monde.

La cause sous-jacente de l'endométriose n'est pas encore totalement connue. La Prof. Osorio a souligné que l'exposition aux œstrogènes représentait un facteur de risque important de l'endométriose. De nos jours, les femmes ont davantage de cycles menstruels qu'auparavant, notamment en raison de l'avancement de l'âge de la ménarche et du recul de l'âge de la première grossesse ainsi que de celui de la ménopause². L'exposition aux œstrogènes est ainsi multipliée par 5 à 10, ce qui augmente potentiellement le risque d'endométriose³.

Malgré les progrès de la médecine, il faut encore compter entre 4 et 11 ans entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de l'endométriose⁴. Cela est dû à des symptômes non spécifiques, à l'absence de biomarqueurs, à une sensibilisation insuffisante, à la stigmatisation et à la normalisation des symptômes. Le long délai de diagnostic alourdit le fardeau de la maladie et a d'importantes répercussions sur la qualité de vie.

En outre, l'endométriose est associée à plusieurs comorbidités¹. L'incidence socio-économique de l'endométriose est dès lors élevée.

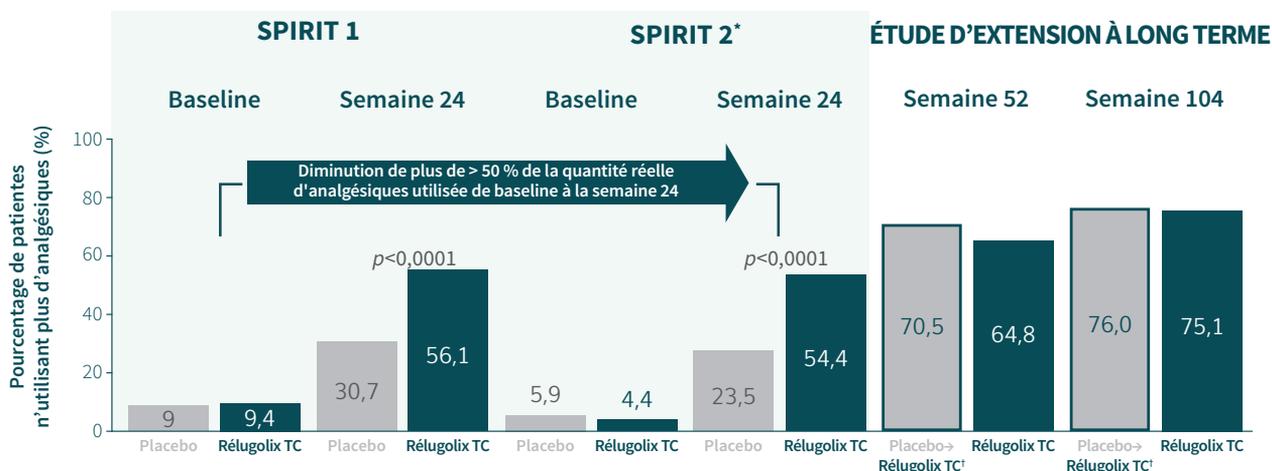
Au cours du congrès HARTUS, le Prof. Dr Pietro Santulli (France) a souligné que nous nous éloignons de l'époque où la chirurgie était le traitement le plus couramment utilisé et ce en raison des risques de complications et de l'incidence sur la fertilité due à la diminution de la réserve ovarienne⁵. Il a souligné que **l'approche de l'endométriose devait se concentrer davantage sur un traitement médical à long terme**. Cela devrait inclure la prise en compte de la PMA (FIV ou ICSI) ou la préservation de la fertilité chez les patientes atteintes d'endométriose qui n'ont pas de désir immédiat d'avoir des enfants. La chirurgie doit être limitée et, de préférence, pratiquée une seule fois, de façon bien réfléchie et au bon moment. L'importance d'une approche individualisée a également été soulignée par la Prof. Dr Annemiek Nap (Pays-Bas) lors du symposium SEUD. Outre la gestion de la douleur, elle a souligné l'importance d'autres interventions, telles que l'adaptation du mode de vie, un régime alimentaire adapté et un accompagnement psychologique^{6,7}. Elle a par ailleurs insisté sur le fait que la relation médecin-patient était un facteur déterminant de la qualité de vie de la patiente⁸. La confiance doit être au centre des préoccupations, et **tous les traitements disponibles doivent être abordés de façon transparente, avec des explications claires de leur fonctionnement et des effets indésirables possibles des différentes options thérapeutiques**.

Rélugolix thérapie combinée (TC), un nouveau traitement symptomatique de l'endométriose

Lors du symposium SEUD, le Prof. Dr Becker (Royaume-Uni) a souligné le besoin permanent de nouveaux médicaments pour traiter les symptômes de l'endométriose. Une vaste revue de la littérature a en effet montré que de nombreuses patientes ressentent encore de la douleur malgré le traitement médical, et que la douleur réapparaît souvent après l'arrêt du traitement⁹. Avec l'arrivée des antagonistes de la GnRH par voie orale, nous disposons d'une nouvelle option pour le traitement symptomatique de l'endométriose. Contrairement aux agonistes de la GnRH, qui provoquent initialement une poussée d'œstrogène, les **antagonistes de la GnRH entraînent une suppression immédiate et réversible de la sécrétion de gonadotrophines**, ce qui se traduit par une réduction rapide de l'œstrogène et de la progestérone. En outre, les **antagonistes de la GnRH peuvent être pris** par voie orale plutôt que sous forme d'injection, comme c'est le cas pour les agonistes.

Le Prof. Dr Becker a ensuite présenté les données cliniques du rélugolix, un antagoniste de la GnRH associé à un traitement d'appoint (Ryeqo[®])¹⁰. L'association de 40 mg de rélugolix et d'une faible dose d'œstrogène (1 mg) dans un comprimé oral permet de prévenir les symptômes hypo-œstrogéniques, tels que la perte osseuse et les symptômes vasomoteurs. Pour prévenir la croissance de l'endomètre causée par l'œstrogène, 0,5 mg d'acétate de noréthistérone (ANET), un progestatif, a été ajouté. Ce traitement d'appoint permet une utilisation à long

Illustration : Pourcentage de patientes n'ayant pas pris d'analgésiques pendant la période totale de l'étude (104 semaines)



Adapté de Giudice *et al.* 2022 and Becker *et al.* 2024^{11,12}.

TC : thérapie combinée ;

* Les données de SPIRIT 2 concernant les patientes qui n'utilisaient pas d'analgésiques pour la douleur associée à l'endométriose provenaient d'une analyse post-hoc.

Les valeurs en % sont arrondies au nombre entier le plus proche. La valeur *p* est une comparaison entre rélugolix TC et le placebo à la semaine 24.

† Placebo pendant 24 semaines et rélugolix TC pendant 80 semaines.

terme du rélugolix. L'efficacité et la sécurité du rélugolix TC ont été étudiées dans deux études multinationales parallèles de phase 3, SPIRIT1 (N=638) et SPIRIT2 (N=623)^{11,12}. Dans les deux études, les participantes dont le diagnostic d'endométriose était confirmé ont reçu un placebo, rélugolix TC pendant 24 semaines, ou bien l'antagoniste de la GnRH rélugolix en monothérapie pendant 12 semaines suivi de 12 semaines de rélugolix TC, selon une randomisation 1:1:1. Ces études ont été suivies d'une étude d'extension à long terme dans le cadre de laquelle l'ensemble des participantes ont reçu rélugolix TC pendant 80 semaines supplémentaires (période de traitement totale de 104 semaines)^{11,12}. Les critères d'évaluation co-primaires étaient la proportion de répondeuses pour la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non menstruelles. Les répondeuses cliniques ont été définies comme celles qui ont montré une réduction prédéterminée de la douleur sur l'échelle d'évaluation numérique (NRS) et qui n'ont pas augmenté leur consommation d'analgésiques.

Dans les deux études, la dysménorrhée est passée rapidement de sévère à légère, avec une réduction d'environ 80 % après 24 semaines de traitement par rélugolix TC ; cette réduction s'est maintenue à 104 semaines^{11,12}. Les douleurs pelviennes non menstruelles ont également diminué de manière significative dans les deux études après 24 semaines de traitement par rélugolix TC, et cette diminution s'est maintenue pendant la période d'extension. Le nombre de patientes ne prenant pas d'analgésiques a augmenté de manière significative dans le groupe prenant rélugolix TC^{11,12}. Alors qu'au début de l'étude, la majorité des patientes prenaient des analgésiques, après 24 semaines de traitement par rélugolix TC, plus de 55 % des patientes ont arrêté de prendre leurs analgésiques, avec une nouvelle diminution après 104 semaines de traitement par rélugolix TC (illustration)^{11,12}. L'incidence des effets indésirables liés au rélugolix TC était similaire à celle du groupe placebo, les maux de tête et les bouffées de chaleur étant les effets indésirables les plus fréquemment rapportés^{11,12}. Un traitement par rélugolix TC d'une durée de 24 semaines

a entraîné une réduction de < 1 % seulement de la densité minérale osseuse, et celle-ci est restée stable pendant toute la période d'étude, soit 104 semaines^{11,12}. Une étude clinique supplémentaire montrant que rélugolix TC a un effet contraceptif a par ailleurs fait l'objet d'une discussion¹³. Le Prof. Dr. Becker a conclu que chez les femmes souffrant de douleurs modérées à sévères associées à l'endométriose, un traitement par rélugolix TC sur une période de traitement de 104 semaines a entraîné une réduction durable et cliniquement significative de la dysménorrhée, des douleurs pelviennes non menstruelles, des douleurs pelviennes en général, ainsi qu'une réduction significative du besoin d'analgésiques. Rélugolix TC a été bien toléré, et la densité minérale osseuse est restée stable pendant le traitement à long terme.

Récemment, sur la base des études SPIRIT, l'indication de Ryeqo® en Europe a été élargie pour inclure le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes adultes en âge de procréer ayant des antécédents de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose¹⁰. Ryeqo® est ainsi le premier d'une nouvelle classe de traitements symptomatiques de l'endométriose qui associe efficacité et sécurité dans un comprimé oral à prise quotidienne unique.

Abbreviations

PMA : procréation médicalement assistée ; **FIV** : fécondation in vitro ; **ICSI** : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ; **GnRH** : Hormone de libération des gonadotrophines ; **NRS** : échelle d'évaluation numérique

Références

- Zondervan KT *et al.* N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1244-1256
- Graziottin A. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2016;21(2):93-105
- Scioscia M *et al.* Hum Reprod. 2019 Dec 1;34(12):2549-2550
- Agarwal SK *et al.* Int J Womens Health. 2019 Jul 23;11:405-410
- Chapron C Nat Rev Endocrinol. 2019 Nov;15(11):666-682
- Krabbenborg I *et al.* Reprod Biomed Online. 2021 Nov;43(5):952-961
- Boersen Z *et al.* BMJ Open. 2021 Dec 8;11(12):e054896
- Cetera GE *et al.* Int J Womens Health. 2024 Feb 19;16:273-287
- Becker CM *et al.* Fertil Steril. 2017 Jul;108(1):125-136
- SmPC Ryeqo®, dernière version adaptée
- Guidice LC *et al.* Lancet 2022; 3999: 2267-79
- Becker CM *et al.* Hum Reprod. 2024 Mar 1;39(3):526-537
- Duijkers I *et al.* [abstract no. P-287]. Hum Reprod. 2020;35(Suppl 1) <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.248>

▼ 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 notable** : 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 : Angioœdème. 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.

Sommaire

Le lupus érythémateux	28
Psoriasis	30
Diagnostic de fibromyalgie	32
Quand une gonarthrose devient-elle terminale?	33
Comment prévenir une goutte chez un patient diabétique?	34
Spondyloarthrite axiale	34
Immunothérapie en traitement de tumeurs solides	36
Les cellules CAR-T	37
Arthrose et co-morbidités	38

L'intelligence artificielle propose, le rhumatologue dispose...

Depuis son introduction en 2000, l'EULAR reste plus que jamais la première plate-forme d'échanges entre chercheurs, cliniciens, physiothérapeutes, laboratoires, associations de patients et autres acteurs dans le domaine des maladies musculosquelettiques. Pas moins de 18.000 participants venus de 130 pays étaient présents à Vienne pour cette 25^e édition du European Congress of Rheumatology et à raison. Selon l'OMS, 1,71 milliard de personnes dans le monde souffrent de ces maladies handicapantes dont notamment l'arthrose (343 millions), toujours sans véritable avancée thérapeutique malgré une recherche fondamentale et clinique hyperactive. En revanche, des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, les spondylarthrites, la goutte et plus récemment le lupus érythémateux disséminé ont bénéficié ces dernières années d'avancées spectaculaires avec les agents biologiques et les thérapies ciblées.

Le programme du congrès est toujours aussi éclectique, mêlant recherche, clinique, informations de laboratoires et d'associations de patients avec des concepts qui sont la marque de fabrique de ce congrès, le réseau EMEUNET (*Emerging EULAR Network*), le «EULAR Village», le programme «EULAR PARE»

(*People with Arthritis and Rheumatism in Europe*) ou encore les inégalables sessions HOT (*HOw to Treat*) and WIN (*What Is New*).

Dans ce dossier, nous avons choisi quelques exposés qui parlent des dernières innovations, mais aussi de la per-

cée de l'intelligence artificielle qui propose des modèles prédictifs de réponse aux traitements ou du risque d'évolution de la maladie.

N'est-ce pas ce que demande le patient? ■



Le lupus érythémateux: 175 ans plus tard...

Dans le numéro du 27 juillet 1850 de la Gazette des Hôpitaux civils et militaires, le Dr M. Casenave attirait l'attention sur la nécessité de bien reconnaître les formes et l'évolution du lupus érythémateux, une maladie qui, selon lui, donnait souvent lieu à des erreurs de diagnostic préjudiciables aux malades. C'est par ce rappel historique qu'a commencé le Pr Laurent Arnaud (Strasbourg) pour illustrer dans la session HOT¹ (How To Treat) les connaissances actuelles sur cette affection dont les prémices remontent à plus de 150 ans. Depuis quelques années, l'intérêt pour cette maladie grandit avec pas moins de 4 sessions cliniques, 33 présentations orales et 194 posters dans cet EULAR 2024 et 4.500 publications dans PubMed en 2024.

Pour le Pr Laurent Arnaud, il faut déplorer un délai important entre les premiers symptômes et un diagnostic de certitude.

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie systémique, auto-immune, polymorphique avec présence d'anticorps contre des antigènes nucléaires. Elle survient typiquement entre 15 et 34 ans, affectant majoritairement les femmes (F/M ratio 9/1).

Environ 3,4 millions de personnes seraient atteintes de LED dans le monde, avec une prévalence toutes populations confondues de l'ordre de 43,7 (15,87 à 108,92) par 100.000 personnes.

Des prévalences élevées supérieures à 160/100.000 personnes s'observent

dans certains pays d'Amérique du Sud sans qu'on en connaisse les raisons. La survie à 10 ans dans la plupart des pays industrialisés dépasse les 90%, mais la probabilité de mourir d'un lupus en Europe est multipliée par 2 par rapport à la population générale et par 7 dans le cas d'un lupus pédiatrique.

Un retard de diagnostic préjudiciable

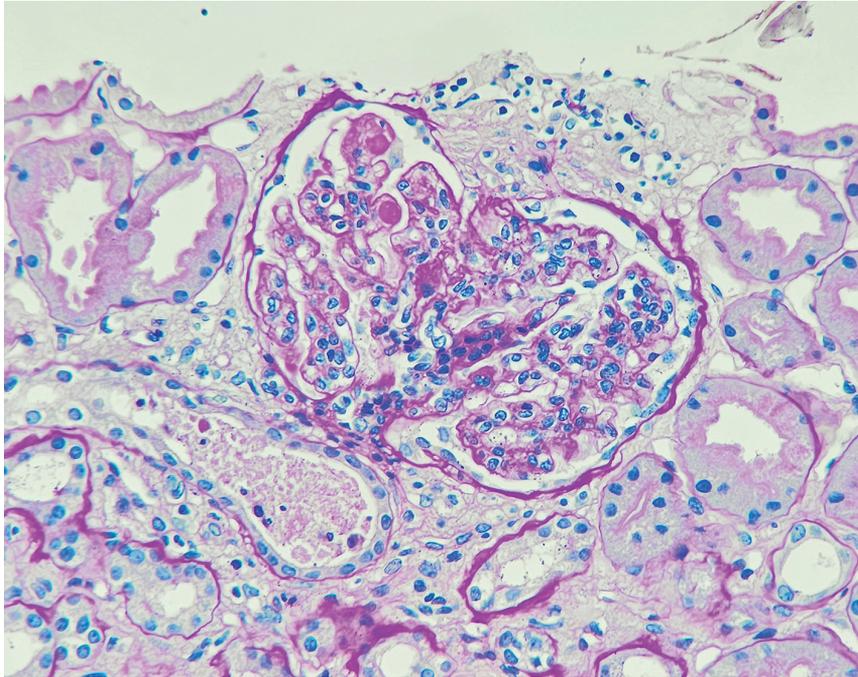
Pour le Pr Laurent Arnaud, il faut déplorer un délai important entre les premiers symptômes et un diagnostic de certitude. Selon une enquête européenne menée auprès de 4.375 patients dans 35 pays européens (96% de femmes), le délai médian de diagnostic est de 2 ans au terme duquel sont prescrits des antipaludéens (75%), des glucocorticoïdes oraux (52%), des immunosuppresseurs (40%) et des agents biologiques (11%).

Durant ce temps, la maladie progresse et le risque de complications et d'atteintes d'organes augmente significativement avec un impact sur le mental et le physique des patients. La question est alors de savoir s'il faut traiter vite et fort.

Les recommandations EULAR 2023 mentionnent l'hydroxychloroquine (\pm corticostéroïdes) en première ligne et les csDMARDs/immunosuppresseurs et/ou agents biologiques en deuxième ligne, ce qui constitue une petite révolution par rapport aux recommandations 2019. Faut-il vraiment utiliser un bazooka contre un moustique? Pour le Pr Arnaud, cette recommandation n'est sans doute pas très étayée, mais elle a le mérite d'offrir une solution si les circonstances l'exigent.

Comment raccourcir les délais diagnostiques?

Plusieurs actions sont possibles telles que les campagnes de sensibilisation, des mises à jour plus fréquentes des recommandations cliniques, l'utilisation



d'autoquestionnaires et bien d'autres, mais il semble que 2 actions surpassent les autres: le dépistage systématique par une prise de sang avec recherches d'anticorps antinucléaires (AAN) et anti-ADN double-brin et le screening génétique pour identifier les prédispositions (mutationTLR7).

L'intelligence artificielle (*machine learning*) peut aussi aider en proposant un «scoring system» de probabilité de lupus en fonction des symptômes² ou un mo-

dèle de classification du lupus cutané sur smartphone³.

Le T2T est d'application

En matière de traitement, le Treat-to-Target (T2T) est d'application avec pour objectif la rémission, définie par le DORIS Group en 2021 comme un score cSLEDAI = 0 + un PGA < 0,5 qui reflète l'activité de la maladie + prednisone ≤ 5 mg + immunosuppres-

Peut-on prédire la réponse au traitement? Les taux de 20 biomarqueurs urinaires à 3 mois prédisent la réponse au traitement à 1an mieux que la protéinurie⁴.

Quel est le futur? Aujourd'hui, des molécules telles que le dapirolizumab-PEG, le litifilimab (étudeTOPAZ-1) ou encore l'anifrolumab sont en phase 3, et une douzaine d'autres vont suivre dans les 5 prochaines années.

En parallèle, une approche non pharmacologique est aussi à l'ordre du jour avec des recommandations qui plaident pour l'exercice et l'activité physique (Blaess, RMD 2023). ■

Que retenir?

- Le retard de diagnostic peut se réduire en intensifiant le dépistage.
- L'intelligence artificielle aide au diagnostic et à la classification de la maladie.
- L'approche T2T est d'application avec pour objectif la rémission.
- Des dizaines de nouvelles molécules sont dans le pipeline.
- Les nouvelles technologies prennent de l'importance.
- Une prise en charge holistique du patient doit être privilégiée.

Detection of SLE cases based on symptoms

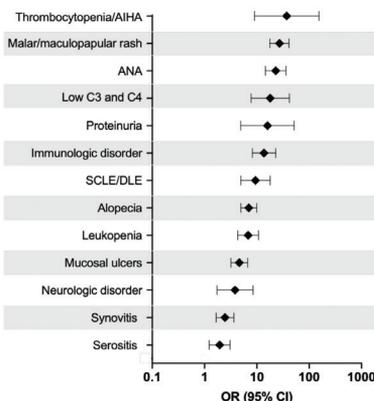


Table 1 A simple scoring system version of the SLE Risk Probability Index*

Feature	Score
Malar rash or maculopapular rash†	3
Subacute cutaneous lupus erythematosus or discoid lupus erythematosus†	2
Alopecia‡	1.5
Mucosal ulcers§	1
Arthritis§	2
Serositis§	1.5
Leucopenia<4000/µL (at least once)†	1.5
Thrombocytopenia or autoimmune haemolytic anaemia†	4.5
Neurological disorder‡	1.5
Proteinuria>500 mg/24 hours†	4.5
ANA†	3
Low C3 and C4†	2
Immunological disorder (any of: anti-DNA, anti-Sm, anti-phospholipid antibodies)¶	2.5
Interstitial lung disease**	-1
SLE if total score >7††	

Issu de la présentation du Pr Arnaud à EULAR 2024

Références:

1. Arnaud L. <https://ondemandcongress.eular.org/course/view.php?id=1348>
2. Adamichou C, et al. *Ann Rheum Dis* 2021 Jun;80(6):758-766. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219069
3. Wu H, et al. *J Am Acad Dermatol* 2021 Sep;85(3):792-793. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.043
4. Fava A, et al. *JCI Insight* 2024 Jan23;9(2):e172569. doi: 10.1172/jci.insight.172569
5. Blaess J, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2023 Feb; 58:152128. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152128.

Revue de synthèse

Hoi A, et al. *Systemic lupus erythematosus. Lancet Seminar* 2024 May 25;403(10441): 2326-2338. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00398-2.

Psoriasis

Une épée de Damoclès au-dessus de la tête du patient

L'étude TRINETX montre que le risque d'évolution d'un psoriasis vers une arthrite psoriasique peut être réduit de 40% à condition de cibler la bonne cytokine en traitement de 1^{re} ligne du psoriasis. Cette conclusion est aussi valable pour les patients expérimentés avec un risque réduit de 47% à 5 ans si l'on cible l'IL-23 plutôt que l'IL-17. C'est assurément une bonne nouvelle pour les 20% à 30% de patients psoriasiques qui vont développer à moyen ou à long terme une arthrite psoriasique.

Le psoriasis est une pathologie chronique, multifactorielle, inflammatoire, déclenchée par la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux. L'évolution est imprévisible, marquée par une succession de poussées de sévérité variable et de phases de rémission.

Chez 20% à 30% des patients va survenir une arthrite psoriasique (PsA) dans un délai de 5 à 10 ans après l'apparition des symptômes cutanés du psoriasis.

Les atteintes caractéristiques sont les enthésites et les dactylites souvent associées à des douleurs articulaires, une raideur articulaire matinale, de la fatigue, des gonflements, etc. Un de ces symptômes est souvent présent au stade de psoriasis.

Quels sont les facteurs de risque de glissade vers une PsA?

Une cohorte prospective de 651 patients atteints d'un psoriasis a montré qu'à 1 an, les patients les plus à risque de développer une PsA sont jeunes, de sexe masculin, avec des antécédents familiaux de PsA, qui présentent une raideur lombaire ou articulaire, une douleur sévère et utilisent des agents biologiques.

À 5 ans, c'est surtout la raideur articulaire matinale, des lésions unguéales psoriasiques, un psoriasis sévère, une fatigue et l'utilisation d'un médicament non biologique ou une photothérapie qui sont des facteurs de risque majeurs.

Les auteurs en ont conçu un modèle prédictif online¹ permettant d'intégrer toutes les variables du patient et d'évaluer son risque d'évolution.

Anti-IL12/23 et anti-IL23 vs anti-IL17

TRINETX est une étude rétrospective² incluant 1.101.000 patients avec un psoriasis sans PsA (n = 869.000) sélectionnés dans une banque de données électroniques de 199.875.420 patients.

Ces patients avaient commencé un traitement par anti-TNF (n = 23.610), anti-IL12/23 (n = 5.820), anti-IL17 (n = 5.270) et anti-IL23 (n = 5.640). Après ajustement, il a été possible de comparer 5.080 patients sous anti-IL12/23, 4.280 sous anti-IL17 et 4.850 sous anti-IL23 par rapport à un anti-TNF dont respectivement 323, 390 et 200 ont développé une PsA. Le risque de développer une PsA à 5 ans est 37% plus faible sous anti-IL12/23 (HR = 0,63) et 39% plus faible sous anti-IL23 en 1^{re}



ligne (HR = 0,68). En deuxième ligne, le risque à 3 ans est 32% plus faible sous anti-IL12/23 (HR = 0,68) et 31% plus faible sous anti-IL23 (HR = 0,69). Un anti-IL23, tant en première ligne qu'en deuxième ligne, réduit de 47% le risque de développer une PsA à 3 ans et à 5 ans, comparé à un anti-IL17.

Un risque réduit de moitié en ciblant l'IL23

C'est la première étude qui analyse l'incidence de PsA dans une cohorte appariée, ajustée avec un suivi de 5 ans. La conclusion est qu'un anti-IL12/23 et un anti-IL23 réduisent plus l'incidence qu'un anti-TNF ou un anti-IL17, chez des patients naïfs et expérimentés. ■

Références:

- <http://sharpmindtill120.x10host.com/PRESTO-PsA/>
- Joven-Ibáñez B, et al. EULAR, 2024;#OP0010



TRIXEO AEROSPHERE®

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

Grand-Duché de Luxembourg

Triexo Aersphere® (5/7,2/160 µg/dose)	Prix public TVA incl.	Remboursement
120 doses	€ 61,26	100%
3 x 120 doses	€ 158,77	100%

AIDEZ VOS PATIENTS ATTEINTS DE BPCO* DÈS MAINTENANT

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



ICS
budésonide
160µg**

LAMA
bromure de
glycopyrronium
7,2µg**

LABA
fumarate de
formotérol
dihydraté
5µg**

La seule
trithérapie
avec la
Technologie
Aersphere®^{®1}

INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Triexo Aersphere 5 microgrammes/ 7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Chaque dose délivrée (mesurée à la sortie de l'embout buccal) contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide. Cela correspond à une dose mesurée de 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et 170 microgrammes de budésonide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Suspension de couleur blanche. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** Triexo Aersphere est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubriques 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats obtenus sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations). **4.2 Posologie et mode d'administration. Posologie.** La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir). En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières. Patients âgés.** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale.** Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique.** Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique.** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO. **Mode d'administration. Voie inhalée. Instructions d'utilisation :** Pour une administration satisfaisante du médicament, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. **Remarque :** il est important de recommander au patient : • de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessiccant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé. Pour de meilleurs résultats, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation ; • d'amorcer l'inhalateur en l'agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un lavage hebdomadaire ou lorsqu'il est tombé ; • de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avalier après l'inhalation afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. Lorsque le dispositif Triexo Aersphere est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal, et déclenche en même temps l'inhalateur, les substances actives contenues dans l'aérosol suivent l'air inspiré jusque dans les voies aériennes. Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Triexo Aersphere avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. Triexo Aersphere peut être utilisé avec des chambres d'inhalation telles qu'Aerochamber Plus Flow-Vu (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables. Résumé du profil de sécurité.** Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des bêta₂-mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6%), des céphalées (2,7%) et des infections des voies urinaires (2,7%). **Tableau récapitulatif des effets indésirables.** Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes.** [Classe de systèmes d'organes. Terme préférentiel : Fréquence] : **Infections** : Candidose orale, Pneumonie : Fréquent. **Affections du système immunitaire** : Hypersensibilité : Peu fréquent ; Angioedème : Fréquence indéterminée. **Affections endocriniennes** : Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple freinage de fonction surrénalienne : Très rare. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hyperglycémie : Fréquent ; Affections psychiatriques : Anxiété, Insomnie : Fréquent ; Dépression, Agitation, Impatience, Nervosité : Peu fréquent ; Trouble du comportement : Très rare. **Affections du système nerveux** : Céphalées : Fréquent. **Tourdissements, Tremblements** : Peu fréquent. **Affections oculaires** : Vision trouble (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP), Cataracte, Glaucome : Fréquence indéterminée. **Affections cardiaques** : Palpitations : Fréquent ; Angor, Tachycardie, Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Dysphonie, Toux : Fréquent ; Irritation de la gorge, Bronchospasme : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales** : Nausées : Fréquent ; Bouche sèche : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Erythèmes : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Contractures musculaires : Fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires** : Infection des voies urinaires : Fréquent ; Rétention urinaire : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Douleur thoracique : Peu fréquent. **Description de certains effets indésirables. Pneumonie.** L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie confirmés rapportés sur une période allant jusqu'à 24 semaines était de 1,9 % (12 patients) avec Triexo Aersphere (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté budésonide (FOR/ BUD) MDI 5/160 microgrammes (n = 314) et 1,3 % (4 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes en ouvert (n = 318). Dans l'étude KRONOS, il n'y a eu aucun décès lié à une pneumonie avec Triexo Aersphere. L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (effectif de la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 10 %). L'incidence de pneumonie confirmée était de 4,2 % (90 patients) avec Triexo Aersphere (n = 2144), 3,5 % (75 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammes (n = 2124), 2,3 % (48 patients) avec FOR/GLY MDI 5/7,2 microgrammes (n = 2125) et 4,5 % (96 patients) avec FOR/BUD MDI 5/160 microgrammes (n = 2136). Dans l'étude ETHOS, il y a eu cinq décès liés à une pneumonie au cours de la phase de traitement de l'étude (deux avec FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, trois avec FOR/GLY MDI et aucun avec Triexo Aersphere). **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifierunefetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/20/1498/002 120 doses, EU/1/20/1498/003 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses). **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 11/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>, e.cns.public.lu.

*Triexo Aersphere® est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.
**Chaque dose inhalée. La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir).
#Dans ETHOS, la qualité de vie a été évaluée par le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) comme critère d'évaluation secondaire (Triexo [n = 2076] et LAMA/LABA (glycopyrronium/fumarate de formotérol) [n = 2017], différence moyenne -1,62 vs LAMA/LABA (glycopyrronium/fumarate de formotérol), IC à 95 % 2,27 à -0,97, p < 0,0001). Le critère primaire de taux d'exacerbations modérées à sévères de la BPCO a été atteint.
\$Dans ETHOS, le temps jusqu'au décès (toutes causes confondues) était un critère secondaire (TRIXEO [n=2137] vs LAMA/LABA (glycopyrronium/fumarate de formotérol) [n=2120]). Le critère principal d'évaluation concernant le taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères pendant le traitement par TRIXEO Aersphere® par rapport à FORM/GLY MDI et FORM/BUD MDI a été satisfait. Le pourcentage de mortalité de patients dans chaque bras était de 1,40 % vs 2,64 % ; HR = 0,51, IC à 95 % 0,33-0,80. La valeur p est considérée comme non ajustée pour la finalité dans la hiérarchie des tests de contrôle d'erreur de type I sans signification (p = 0,0035).
µDans ETHOS : 28% diminution du risque de la mortalité par rapport au ICS/LABA (HR 0,72, IC à 95% 0,44-1,16 ; p=0,1721) (not significant). TRIXEO n'a pas réduit de manière significative le risque de décès par rapport au FORM/BUD MDI, bien qu'il y ait eu une tendance en faveur du TRIXEO.
1. Triexo Aersphere RCP. 2. Ferguson GT, et al. Lancet Respir Med 6, 747-758 (2018). 3. Rabe KF, et al. New England Journal of Medicine 383, 35-48 (2020). 4. Martínez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 203, 553-564 (2021). 5. Supplement to Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMOA1916046
NS ID XL-4129-Revision date 02/2024-LB Local code 259



Protéome plasmatique et microbiote

L'étude¹ est née de 2 constats: (1) des marqueurs d'un état pro-inflammatoire et d'un stress oxydatif sont sans doute présents dans le sérum des patients, (2) plusieurs études ont montré que la composition du microbiote intestinal se modifie chez les patients avec une FM. Toutefois, ces études sont peu robustes par le nombre de patients inclus et de ce fait non concluantes. Cette nouvelle cohorte I a inclus 210 patients avec une FM selon les critères ACR et 40 sujets contrôles. Des analyses de sang ont été réalisées par LC-MS/MS et de selles par séquençage du gène 16S rRNA par la technologie NGS/Illumina. Plus de 20 taxons microbiens caractéristiques ont été identifiés chez des patients FM par rapport aux sujets contrôles. Les bactéries présentes sont notamment liées à l'absorption des nutriments, à la réponse immunitaire et à des neurotransmetteurs. Dans le sang, 40 protéines circulantes sont significativement dérégulées ($p < 0,05$). La majorité de ces protéines sont liées au système de coagulation, au système immunitaire, à l'inflammation ou au métabolisme oxydatif. Ces données sur le plasma et le microbiote intestinal sont corrélées avec les données cliniques obtenues par les questionnaires SF36 et FIQR.

Des tests prometteurs, mais complexes

Cette étude n'est pas sans limitations, mais c'est la première fois que des marqueurs sanguins/intestinaux sont mesurés dans une aussi vaste cohorte de patients avec une FM, ce qui consolide les conclusions. Pour les auteurs, ce sont des tests à intégrer dans le bilan initial de FM pour améliorer le diagnostic, mais aussi pour réfléchir à de nouvelles cibles thérapeutiques. Le bémol est que ces techniques sont l'apanage de laboratoires hautement spécialisés... ■

Référence:

1. Gonzalez E, et al. EULAR, 2024;#POS0339

Diagnostic de fibromyalgie

Des marqueurs sanguins/intestinaux pour un diagnostic de certitude?

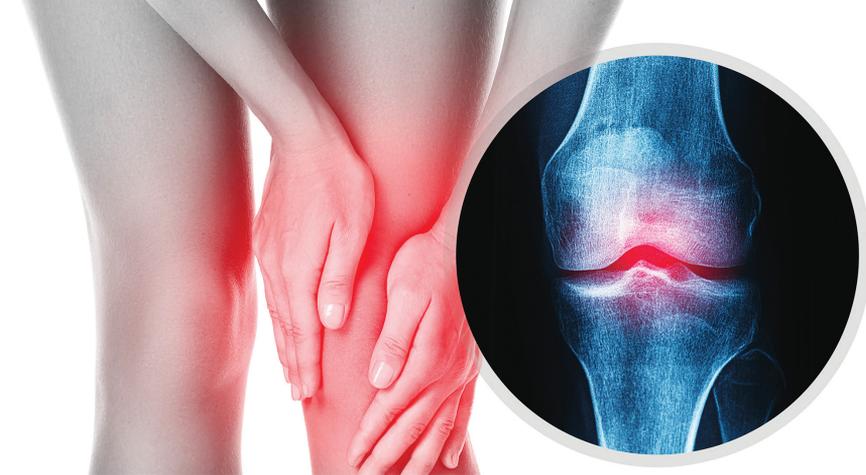
La fibromyalgie affecte environ 12 millions d'Européens, pour la plupart des femmes. Les symptômes sont difficiles à évaluer, fluctuant en intensité et localisation avec parmi les plus fréquents, la douleur, des raideurs articulaires, une fatigue chronique et des co-morbidités cognitives. Pendant longtemps, elle a été perçue comme une maladie imaginaire ou psychosomatique faute de critères diagnostiques au point d'être plus un diagnostic d'exclusion d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une spondyloarthrite ou d'une autre affection articulaire qu'un diagnostic de certitude. Des marqueurs sanguins/intestinaux sont-ils contributifs?

Le diagnostic de fibromyalgie (FM) est complexe sans recours possible à des tests de laboratoire ou de l'imagerie pour un diagnostic de certitude. Elle peut ressembler à une hypothyroïdie, une polyarthrite rhumatoïde, une spondyloarthrite ankylosante, une sclérose en plaques, une myopathie, etc.

Ce n'est pas une maladie auto-immune, mais elle s'accompagne fréquemment de pathologies auto-immunes chroniques. Les causes ne sont pas connues. Certaines sont suspectées telles qu'un sommeil de mauvaise qualité, des tensions répétées, un stress mental,

etc. Le diagnostic repose sur l'examen clinique, le questionnaire FiRST et des examens destinés à exclure d'autres pathologies.

Le traitement consiste principalement en l'amélioration du sommeil, un soulagement de la douleur par des analgésiques, voire la prégabaline, parfois des anesthésiques locaux comme la lidocaïne injectée dans une région particulièrement sensible. La qualité de vie est sensiblement altérée, et, dans ce contexte, toute découverte en matière de biomarqueurs mérite d'être considérée.



Quand une gonarthrose devient-elle terminale?

L'intelligence artificielle propose un modèle prédictif

La gonarthrose est une cause majeure de handicap qui affecte un quart de la population mondiale de plus de 40 ans. Mais tous les patients ne sont pas égaux; certains vont progresser rapidement, d'autres pas. Certains nécessiteront une prise en charge importante (injections intra-articulaires de corticostéroïdes, viscosupplémentation...), d'autres se contenteront d'antalgiques. Comment identifier les uns et les autres? L'intelligence artificielle propose un modèle prédictif élaboré sur base des caractéristiques du patient, son histoire clinique et ses données radiologiques.

Malgré l'ampleur du problème, aucune solution pharmacologique approuvée n'existe aujourd'hui pour freiner ou arrêter la perte de cartilage dans la gonarthrose. Et pourtant la recherche est plus que dynamique avec un nouvel agoniste du TRPV1 pour combattre la douleur; des injections d'interleukine 6 pour freiner la progression structurale; des corticoïdes injectables à libération

prolongée ou encore des injections intra-articulaires de liposomes pour limiter les forces de friction. L'option chirurgicale est l'arthroplastie, encore faut-il savoir quand la proposer. Pour certains experts, elle peut déjà être proposée en stades 2/3 de la classification de Kellgren-Lawrence (KL), pour d'autres elle n'est indiquée que lorsque tous les traitements conservateurs ne fonctionnent

plus. Finalement, la décision se prend autant sur base de la clinique que sur base de l'état général du patient, sa profession, ses revenus financiers, sa motivation, etc. Dans ce contexte, que peut l'intelligence artificielle?

Quarante facteurs prédictifs

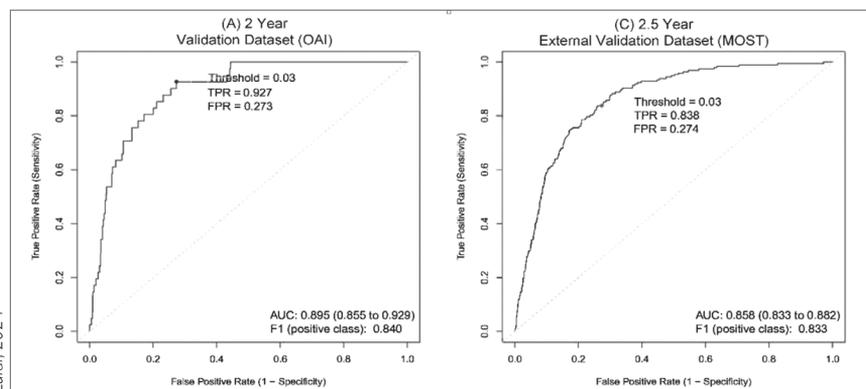
Un modèle a été développé sur base des données de 3.259 patients et validé sur 616 autres. Le critère est une prédiction de survenue d'une EsKOA (*End-stage Knee OsteoArthritis* ou gonarthrose terminale) dans les 2 à 2,5 ans et dans les 4 à 5 ans. Un genou est classifié en gonarthrose terminale s'il répond à un des critères suivants: (1) des symptômes modérés à sévères de gonarthrose (définis par la combinaison du score de douleur WOMAC et un score de handicap ≥ 12), associés à un stade KL de 4, (2) des symptômes sévères de gonarthrose (définis par la combinaison du score WOMAC et un score de handicap de ≥ 23 , à côté d'une douleur persistante dans le genou et un stade KL de 2/3). L'analyse a pris en compte 40 facteurs prédictifs sélectionnés dans les données démographiques, l'histoire clinique, l'examen physique et les radiographies des patients. Les résultats montrent une AUC (*Area Under Curve*) de 0,861 en utilisant 40 facteurs prédictifs à 2,5 ans et 0,854 à 5 ans. Un modèle basé sur les 9 facteurs prédictifs les plus importants montre des performances comparables. Sur cette base a été développé un outil disponible en ligne 2.

Un outil robuste et validé

Pour les auteurs, ce modèle prédictif est un outil robuste, validé, prédictif de la survenue d'une EsKOA dans les 2 à 5 années à venir. Le EsKOA est un critère fiable de stade avancé de gonarthrose, indépendant de facteurs externes qui peuvent influencer la décision d'arthroplastie. Sa mesure régulière peut renseigner sur la vitesse de progression. ■

Références:

1. Salis Z, et al. EULAR 2024;#OP0203.DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1853
2. <https://eskoa.shinyapps.io/webapp/>



Comment prévenir une goutte chez un patient diabétique? **Considérez les inhibiteurs du SGLT2!**

Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont aujourd'hui un des piliers du traitement du diabète 2. Plusieurs études cliniques de grande envergure ont montré une réduction significative des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde...), décès cardiovasculaire et aussi une réduction importante des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire. À cela s'ajoute une baisse de l'uricémie et un effet néphroprotecteur avec une réduction significative du risque

d'événements rénaux sévères (dialyse, transplantation, décès de cause rénale). Aujourd'hui, cette nouvelle étude^{1,2} a évalué l'efficacité d'un iSGLT2 versus une sulfonurée (SU) en prévention primaire et secondaire de la goutte chez 34.064 patients (âge moyen: 60 ans) avec un diabète de type 2 qui sont traités par metformine en monothérapie.

Une incidence réduite de 38%

Les résultats montrent une incidence de la goutte (critère primaire) réduite de 38% chez les patients sous iSGLT2 en

comparaison aux patients sous SU (4,27 événements/1.000 personnes-années vs 6,91 événements/1.000 personnes-années, HR = 0,62). Cette association significative persiste indépendamment du sexe, de l'âge ou de l'utilisation de diurétiques. On note également sous iSGLT2 une réduction de 33% des crises et aussi un moindre risque (13%) de développement d'un MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) avec un HR de 0,87 (critères secondaires). Ces données confirment tout le bénéfice des iSGLT2 en prévention primaire et secondaire de la goutte chez des patients diabétiques de type 2. ■

Références:

1. Mc Cormick N, et al. EULAR, 2024;#OP0177. <https://ondemandcongress.eular.org/course/view.php?id=1389>
2. Mc Cormick N, et al. JAMA Intern Med. 2024 Jun 1;184(6):650-660.doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0376.

Spondyloarthrite axiale Selon quels critères faut-il intensifier le traitement?

Dans la spondyloarthrite axiale (axSpA), un score ASDAS $\geq 2,1$ signe une activité élevée justifiant une intensification du traitement. Toutefois, la valeur de 2,1 divise; certains cliniciens n'en tiennent pas compte en pratique quotidienne, l'estimant trop stricte. Quelle alternative peut-on proposer¹?

Le registre hollandais SpA-Net multicentrique a été utilisé pour sélectionner 350 patients (2.265 mesures du score ASDAS) présentant une axSpA avec un score ASDAS ≥ 1 , suivis pendant une durée médiane de 2,8 ans. Les patients avaient un âge moyen de 50,9 ans, près de la moitié était des femmes et le score ADAS moyen était de 2,3. L'intensification du traitement est définie comme (1) une augmentation de la dose ou de la fréquence de la même molécule, (2) une substitution par une autre molécule, (3) l'ajout d'une autre molécule au traitement en cours pour cause d'inefficacité. Les médicaments considérés sont les AINS, les csDMARDs (synthétiques

conventionnelles synthétiques), les bDMARDs (biologiques) et les tsDMARDs (ciblés synthétiques). Les deux tiers des patients étaient traités par des agents biologiques ou des inhibiteurs de JAK.

Vers un seuil de 2,7 ou un autre critère?

Une intensification du traitement a été faite dans 10% des mesures ASDAS. Le score ASDAS moyen et la proportion de valeurs $\geq 2,1$ sont plus élevés au moment de l'intensification thérapeutique par rapport au maintien du traitement (score ASDAS moyen de 3 vs 2,3, ASDAS $\geq 2,1$: 84,3% vs 54,0%). La courbe ROC (aire sous la courbe) est



de 0,71 pour un seuil ASDAS de 2,7, correspondant à une sensibilité de 69% et une spécificité de 66%. Pour les auteurs, ces données montrent clairement qu'en pratique quotidienne, la décision d'intensification n'est pas prise sur base d'une valeur de 2,1. Une valeur de 2,7 semble mieux correspondre à la réalité. Mais ce critère n'est certainement pas le seul à entrer en ligne de compte, ce qui ne transparait pas dans l'étude. ■

Référence:

1. Webers C, et al. EULAR, 2024;#OP0060. DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.2612

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 pour un sachet Excipients à effet notoire : un sachet contient 27 mg de benzoate de sodium (E211) et traces d'alcool benzylique.

FORME PHARMACEUTIQUE DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : comprimés blancs de forme elliptique gravés DAF 1g sur une face. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet : Granulés en sachet. Poudre blanche ou presque blanche à jaune blanc.

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 INDICUÉ CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS pesant 50 kg ou plus (âgés de plus de 15 ans).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Posologie Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. **Adultes et adolescents à partir de 50 kg :** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients. La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 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 fluoxacilline 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, Purpura², Urticaire¹, Erythème¹ ; Très rare : Réactions cutanées graves³ ; 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

Immunothérapie en traitement de tumeurs solides

Faut-il s'en méfier chez un patient avec une polyarthrite rhumatoïde ?

Chez environ 10% des patients, la réponse immune aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) surpasse la réponse antitumorale et conduit à des complications auto-immunes liées au traitement (*immune-related Adverse Events*, irAEs). Celles-ci sont parfois sévères, allant jusqu'à nécessiter un ajustement du traitement. Ces effets secondaires sont-ils majorés chez un patient avec une maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante et ont-ils un impact sur la mortalité ?

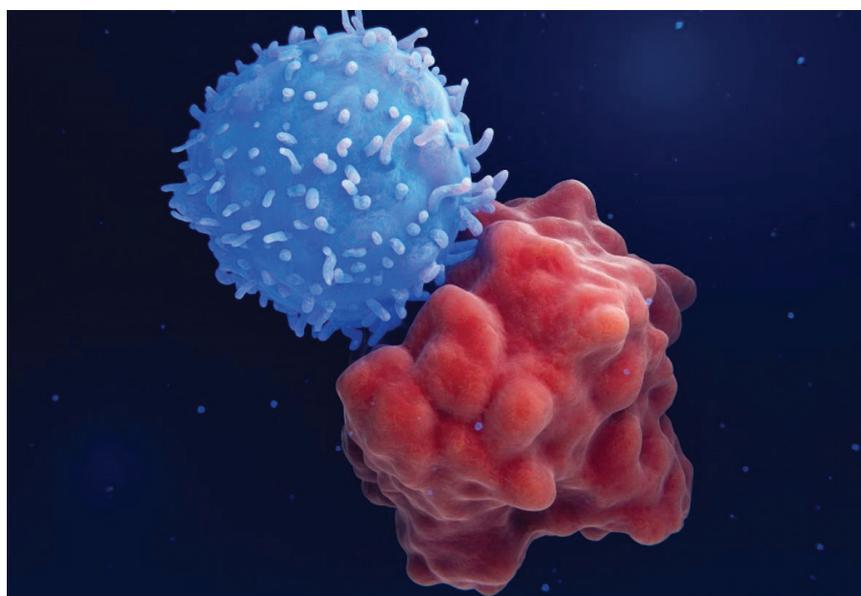
Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) ont considérablement amélioré le pronostic dans un certain nombre de tumeurs solides. Le revers de la médaille est la survenue d'effets secondaires de type cardiaque, gastro-intestinal, endocrinien et rhumatologique.

Ces derniers sont un peu le yin et le yang dans la mesure où leur survenue est synonyme d'une réponse antitumorale, mais avec une incidence de ir-AEs qui serait plus importante chez les patients avec une maladie auto-immune ou inflammatoire (MAI) préexistante et un possible impact sur la mortalité. Comment penche la balance-bénéfice/risque ?

Un risque accru de ir-AEs et de mortalité

L'étude rétrospective¹ a inclus 69.745 patients (âge moyen: 65,8 ans, 69% d'hommes) qui ont commencé un traitement par ICI (anti-PD1/PDL-1, anti-CTLA4) entre 2016 et 2022. Parmi ces patients, 5.252 (7,4%) avaient une MAI avant le début du traitement par ICI; 594 avaient une polyarthrite rhumatoïde (PR) et 847 une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Le critère est la survenue de ir-AEs en cours de traitement par ICI et jusqu'à 12 mois après le début du traitement.



Un ir-AEs est défini comme l'association d'une hospitalisation pour une cause évocatrice d'un ir-AE de quelque nature que ce soit et l'initiation de corticostéroïdes ou d'un DMARD ou d'un b/tsDMARD conventionnel ou un décès.

Un score de propension a été appliqué pour comparer des patients avec ou sans MAI.

Au total, des ir-AEs sont survenues chez 568 patients (11%) avec une MAI préexistante versus 6,8% sans MAI, soit un risque accru significatif (HR = 3,07). La mortalité est aussi significativement augmentée chez les patients avec une MAI (HR = 1,16).

Les ICI ne sont pas contre-indiqués

Cette étude épidémiologique de grande envergure identifie un risque accru de ir-AEs et de mortalité chez des patients avec une MAI préexistante. L'explication n'est pas connue à ce jour.

Ces ir-AEs sont, de façon générale, gérables, ce qui ne devrait pas remettre en question la prise des ICI. Tout au plus, le clinicien doit être préparé à cette éventualité. ■

Référence:
1. Jannot X, et al. EULAR, 2024;#POS0123.DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.5997



Les cellules CAR-T Un espoir dans le lupus systémique réfractaire de l'enfant ?

Les cellules CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor-T*) autologues sont un traitement validé d'hémopathies malignes (leucémies, lymphomes à cellules B...). Considérant que le lupus érythémateux disséminé (LED) implique une suractivation des lymphocytes B autoréactifs avec production anormale d'auto-anticorps, il était logique d'évaluer le bénéfice de cellules CAR-T ciblant la protéine transmembranaire CD19 présente à la surface des lymphocytes B.

En 2019, une équipe allemande avait publié le cas d'une patiente adulte avec un LED réfractaire aux traitements conventionnels (corticostéroïdes, cyclophosphamides, tacrolimus, hydroxychloroquine, etc.) et par anticorps anti-BAFF (bélimumab) et anti-CD20 (rituximab). L'injection de cellules CAR-T anti-CD19 autologues avait entraîné une chute du taux des lymphocytes circulants, une diminution du taux d'anti-dsDNA et du score SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Diseases Activity Index), synonyme d'une franche amélioration clinique. Par la suite, d'autres cas cliniques ont été publiés, démontrant le potentiel de cette approche chez des patients adultes.

Et chez l'enfant ?

Cette adolescente de 15 ans présente un LED actif depuis 2 ans, associé à

une hypertension pulmonaire, une péricardite et une atteinte rénale (classe II/V). Plusieurs traitements ont été administrés (doses élevées de glucocorticoïdes, mycophénolate mofétil, rituximab, cyclosporines) sans succès (score SLEDAI-2k = 22). Dans ce contexte,

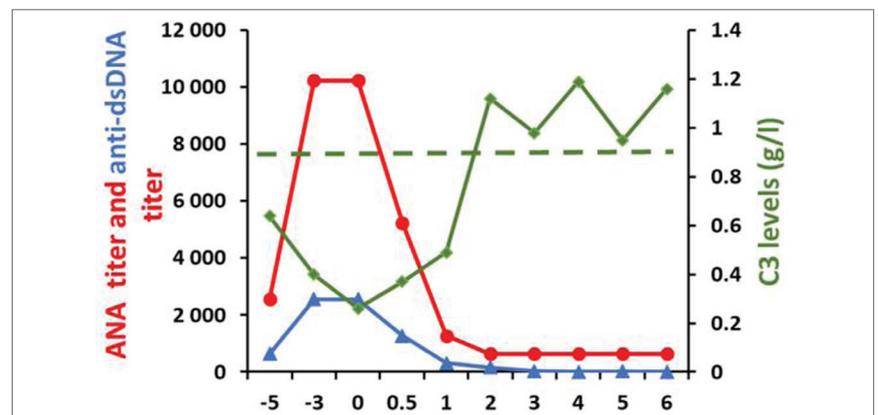
une thérapie par cellules CAR-T anti-CD19 a été proposée avec l'injection de 10⁶ cellules/kg. La patiente a développé, dans les jours suivant l'injection, un syndrome de relargage des cytokines (grade I), une anémie transitoire (G 2) et une neutropénie (G 3) sans infection ou signe de toxicité neurologique. L'expansion des cellules CAR-T a été rapide avec un pic à J12 (52,4 cellules/ μ L). La déplétion en cellules B CD19+ était complète à J7. Le score SLEDAI-2k s'est normalisé au 3e mois et une rémission sans médicaments a été observée au 6e mois. L'hypertension pulmonaire s'est améliorée, la protéinurie s'est normalisée à la semaine 4 et les titres en anticorps antinucléaires ANA et anti-dsDNA ont diminué progressivement. La récupération en cellules B s'est produite au 4e mois sans poussées de LED.

Une approche prometteuse, mais d'exception

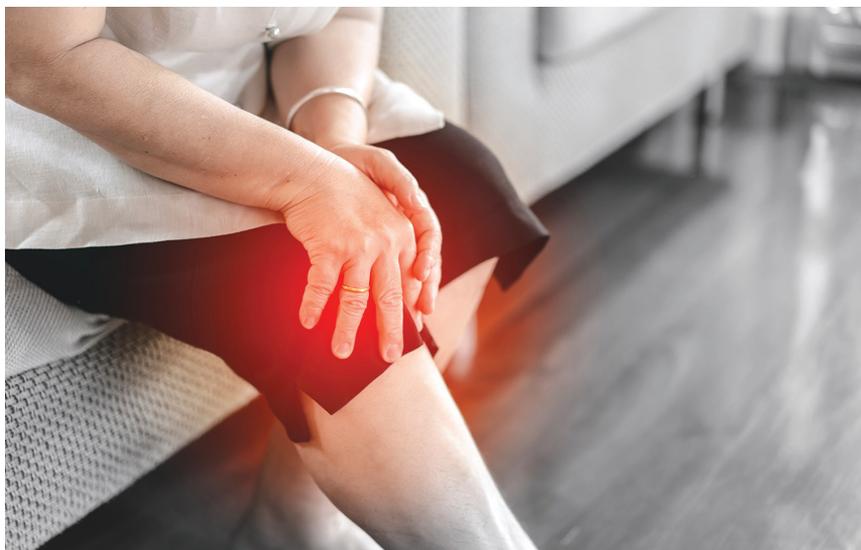
L'approche par cellules CAR-T avec déplétion en lymphocytes B CD19+ est prometteuse chez l'adolescent qui présente un LED sévère réfractaire aux traitements conventionnels et biologiques. On manque toutefois à ce jour de données sur la persistance de cette rémission. Tout efficace qu'elle soit, cette thérapie cellulaire reste une indication d'exception eu égard à la complexité de la mise en œuvre. ■

Référence :

1. Bracaglia C, et al. *EULAR*, 2024;#POS1325



DOI: 10.1136/jannrheumdis-2024-eular.NA47



Arthrose et co-morbidités Quelles sont les plus fréquentes?

Des co-morbidités sont fréquemment présentes chez les patients arthrosiques parmi lesquelles il est courant de citer une HTA, des maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, coronaropathie...), une artériopathie, un diabète, un syndrome métabolique, etc. Leur impact sur la prise en charge de l'arthrose peut être important. Lesquelles rencontre-t-on le plus souvent en médecine générale? L'étude ComOA répond à la question...

L'arthrose est associée à de très nombreuses co-morbidités, spécifiquement musculosquelettiques. C'est un constat qui doit inciter à une prise en charge multidisciplinaire des patients arthrosiques.

L'étude ComOA multicentrique¹, cas contrôles, a analysé les dossiers de 3.401.616 personnes âgées de 18 ans et plus, ayant consulté en médecine générale au Royaume-Uni (n = 518.000), aux Pays-Bas (n = 398.143), en Suède (n = 548.681) et en Espagne (n = 1.936.792). L'analyse porte sur un lien potentiel entre l'arthrose et 61 co-morbidités différentes diagnostiquées avant et après un diagnostic d'arthrose. L'objectif était aussi de voir si les co-morbidités étaient ou non les mêmes dans ces 4 pays (critère de congruence).

Un couple arthrose-fibromyalgie

Au total, ce sont les dossiers de 845.373 patients arthrosiques et 2.556.243 su-

jets contrôles qui ont été analysés. Le pourcentage de femmes varie de 41,6% en Espagne à 64% aux Pays-Bas. L'âge moyen au diagnostic d'arthrose est le plus bas au Royaume-Uni avec 58,9 ans et le plus élevé aux Pays-Bas avec 65,8 ans.

Dans le groupe de participants avec une arthrose, les co-morbidités les plus fréquentes par rapport aux sujets contrôles sont les douleurs lombaires chroniques (43,8%), une hypertension (34,3%), une allergie (21,2%), une cataracte (16%), des vertiges (13,8%), une dépression (12,8%) et un diabète (12,8%). Sur les 33 co-morbidités étudiées rétrospectivement, 10 sont associées à l'arthrose dans 4 pays. Les trois co-morbidités les plus importantes avant le diagnostic d'arthrose sont la fibromyalgie (OR = 1,93), la polymyalgie (OR = 1,44) et les douleurs lombaires chroniques (OR = 1,42). Les trois co-morbidités les plus importantes après le diagnostic d'arthrose sont la fibromyalgie (HR = 1,42), la polyarthrite rhumatoïde (HR = 1,27), la polymyalgie (HR = 1,24). Il n'y a pas d'évidence de congruence pour 14 co-morbidités analysées soit rétrospectivement, soit prospectivement, telles qu'une insuffisance cardiaque, un diabète, une démence ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Une prise en charge multidisciplinaire

Ces données démontrent que l'arthrose est associée à de très nombreuses co-morbidités, spécifiquement musculosquelettiques à composantes douloureuses dans les 4 pays européens évalués, et ce malgré des différences de populations et de systèmes de soins de santé. C'est un constat qui doit inciter à une prise en charge multidisciplinaire des patients arthrosiques. ■

Référence:

1. Swain S, et al. EULAR, 2024;#OP0230.https://ard.bmj.com/content/83/Suppl_1/119

MIGRAINE?



EXCEDRYN

Acide acétylsalicylique, Paracétamol, Caféine

POUR LE TRAITEMENT AIGU:

- DES ATTAQUES DE MIGRAINE AVEC OU SANS AURA
- DES MAUX DE TÊTE

30 Comprimés pelliculés

40% REMBOURSE
pour vos patients!

DENOMINATION DU MEDICAMENT Excedryn, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé pelliculé contient 250 mg d'acide acétylsalicylique, 250 mg de paracétamol et 65 mg de caféine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé blanc, oblong, portant la lettre « E » imprimé en creux sur une face. **DONNEES CLINIQUES** Indications thérapeutiques Excedryn est indiqué chez les adultes pour le traitement aigu des céphalées et des attaques de migraine avec ou sans aura. Posologie et mode d'administration **Posologie** Adultes (18 ans et plus) Pour les céphalées : La posologie habituelle recommandée est de 1 comprimé ; un comprimé supplémentaire peut être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. En cas de douleur plus sévère, on peut prendre 2 comprimés. Si nécessaire, 2 comprimés supplémentaires peuvent être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. Excedryn est destiné à une utilisation épisodique, d'une durée allant jusqu'à 4 jours, pour les céphalées. Pour la migraine : Prendre 2 comprimés dès l'apparition des symptômes. Si nécessaire, 2 comprimés supplémentaires peuvent être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. Excedryn est destiné à une utilisation épisodique, d'une durée allant jusqu'à 3 jours, pour la migraine. Pour les céphalées et la migraine, la prise doit se limiter à 6 comprimés par 24 heures. Le médicament ne doit pas être utilisé pendant une période plus longue ou à une posologie plus élevée sans d'abord consulter un médecin. Boire un verre d'eau entier avec chaque prise. Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) La sécurité et l'efficacité d'Excedryn n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents. Dès lors, l'utilisation d'Excedryn n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Personnes âgées Sur la base de considérations médicales générales, la prudence s'impose chez les sujets âgés, en particulier chez les patients âgés de faible poids corporel. Insuffisance hépatique et rénale L'effet d'une maladie hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique d'Excedryn n'a pas été évalué. Compte tenu du mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol, cela pourrait aggraver l'insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, Excedryn est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance et dysfonction hépatique sévère ou une insuffisance et dysfonction rénale sévère (p. ex. DFG <30mL/min/1,73m²) et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou rénale légère à modérée (DFG >30mL/min/1,73m²). **Contre-indications** • Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, au paracétamol, à la caféine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Patients chez lesquels des crises d'asthme, un bronchospasme, un œdème, un urticaire ou une rhinite aiguë sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofénac et l'ibuprofène. • Ulcère gastrique ou intestinal actif, hémorragie ou perforation gastro-intestinale et patients avec antécédent d'ulcère gastroduodénal. • Hémophilie et autres troubles hémorragiques. • Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance ou dysfonction rénale sévère (DFG <30mL/min/1,73m²). • Insuffisance cardiaque sévère. • Prise de plus de 15 mg de méthotrexate par semaine. • Dernier trimestre de la grossesse. **Effets indésirables** Bon nombre des réactions indésirables suivantes sont nettement dose-dépendantes et variables d'une personne à l'autre. Le tableau 4-4 fournit une liste des effets indésirables observés lors de 16 études cliniques, utilisant une dose unique et visant à observer l'efficacité et l'innocuité d'Excedryn dans le traitement des migraines, des maux de tête ou des douleurs dentaires associées à une extraction dentaire, réalisées auprès de 4 809 sujets traités par Excedryn, et rapportés spontanément suite à la commercialisation du produit. Les effets indésirables présentés dans le tableau ont été ceux considérés comme au moins possiblement liés à l'administration d'Excedryn et sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la classification de systèmes d'organes MedDRA. Pour les effets indésirables rapportés dans le cadre du système de déclaration spontanée, les fréquences ne peuvent pas être déterminées de manière fiable et sont, par conséquent, inconnues. Les effets indésirables sont repris par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100, <1/10), Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), Rare (≥1/10 000, <1/1 000), Très rare (<1/10 000), y compris des rapports isolés et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). On ne dispose pas d'informations suggérant que l'importance et le type d'effets indésirables des substances individuelles soient augmentés ou que le spectre soit élargi lorsqu'on utilise la combinaison fixe conformément aux instructions. L'augmentation du risque de saignement peut persister pendant 4 à 8 jours après la prise d'acide acétylsalicylique. On observe très rarement un saignement sévère (par ex. une hémorragie intracérébrale), en particulier chez les patients présentant une hypertension non traitée et/ou qui reçoivent un traitement concomitant par anticoagulants. Ces saignements peuvent, dans des cas isolés, mettre la vie du patient en danger. **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 : Pour la Belgique; Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boite Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Pour le 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 Direction de la santé Division de la Pharmacie et des Médicaments pharmacovigilance@ms.etat.lu Tél. : (+352) 247-85592 Fax : (+352) 247-95615 Délivrance : médicament non soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Haleon Belgium Da Vincliaan 5 B-1930 Zaventem **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE352493 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 19 novembre 2009 Date de dernier renouvellement : 12 juin 2014 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation du texte : 04/2023

Tableau 4-4 Les effets indésirables rapportés dans des études cliniques et rapportés spontanément suite à la commercialisation du produit

Classification de système d'organes	Fréquence	Terme préféré
Infections et infestations	Rare	Pharyngite
Affections sanguines et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Allongement du temps de saignement, thrombocytopénie, ecchymoses
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité*, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Diminution de l'appétit
	Fréquence indéterminée	Rétention de sodium et d'eau
Affections psychiatriques	Fréquent	Nervosité
	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Anxiété, humeur euphorique, tension
	Fréquence indéterminée	Agitation
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissement
	Peu fréquent	Tremblements, paresthésies, céphalées
	Rare	Dysgueusie, trouble de l'attention, amnésie, coordination anormale, hyperesthésie, céphalée sinusale
	Fréquence indéterminée	Migraine, somnolence
Affections oculaires	Rare	Douleur oculaire, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
	Fréquence indéterminée	Perte temporaire de l'ouïe
Affections cardiaques	Peu fréquent	Arythmie
	Fréquence indéterminée	Palpitations
Affections vasculaires	Rare	Rougeur du visage, trouble vasculaire périphérique
	Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Epistaxis, Hypoventilation, Rhinorrhée
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme
	Fréquence indéterminée	Dyspnée, asthme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, gêne abdominale
	Peu fréquent	Sécheresse buccale, diarrhée, vomissements
	Rare	Eruption, flatulence, dysphagie, paresthésie orale, hypersécrétion salivaire
	Fréquence indéterminée	Douleur abdominale haute, dyspepsie, douleur abdominale, hémorragie GI (notamment hémorragie GI haute hémorragie gastrique, hémorragie sur ulcère gastrique, hémorragie sur ulcère duodénal, hémorragie rectale), ulcère GI (notamment ulcère gastrique, ulcère duodénal, ulcère du gros intestin, ulcère peptique), gastrite
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique, élévation des taux d'enzymes hépatiques, syndrome de Reye
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Hyperhidrose, prurit, urticaire
	Fréquence indéterminée	Erythème, éruption cutanée, œdème angio-neurotique, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Raideur musculo-squelettique, cervicalgie, dorsalgie, spasmes musculaires
Affections rénales et urinaires	Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, augmentation des taux sanguins d'acide urique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fatigue, sensation d'énerverment
	Rare	Asthénie, gêne thoracique
	Fréquence indéterminée	Malaise, sensation anormale
Investigations	Peu fréquent	Augmentation de la fréquence cardiaque

De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.



Céphalées

Bien plus que de simples maux de têtes

Tout ce qui fait mal à la tête n'est pas systématiquement une migraine. Place aux céphalées de tension, céphalées chroniques quotidiennes, algies vasculaires de la face, neuropathies crâniennes douloureuses et névralgie du trijumeau... Autant de pathologies à reconnaître et traiter.

Céphalée de tension

La prévalence de la céphalée de tension épisodique (< 15 j/mois) est plus élevée (30 à 80%) que celle de la migraine. Cette pathologie correspond à des douleurs dysfonctionnelles dans lesquelles il existe une interaction entre facteurs

périphériques myogènes (tension des muscles péricrâniens) et facteurs neurologiques centraux (avec dysfonction des systèmes de contrôle de la douleur). Les céphalées sont bilatérales, antérieures (en barre) ou postérieures (avec cervicalgies). Leur type est variable (serrement, étai, pression, brûlure, fourmillement), leur intensité permettant la poursuite des activités et sans signe associé invalidant. Le stress joue un rôle essentiel dans la survenue des signes, tout comme les contraintes physiques (mauvaise position, sédentarité). La douleur peut être améliorée par l'activité physique.

L'examen clinique peut mettre en évidence une tension et une sensibilité à la pression des muscles faciaux ou cervicaux. La durée des crises est variable

selon les individus et chez un même individu. On distingue des céphalées de tension épisodiques (moins de 15 jours par mois) et des céphalées de tension chroniques qui sont intégrées à l'entité diagnostique des céphalées chroniques quotidiennes (avec ou sans abus de médicaments).

Le diagnostic positif repose sur l'interrogatoire (critères ICHD3), avec un examen clinique strictement normal. Le diagnostic est plus difficile que celui d'une migraine, et nécessite l'exclusion d'une céphalée secondaire, car les critères sont peu spécifiques.

La céphalée de tension chronique (plus de 15 jours par mois) est rare, et son diagnostic ne doit pas être porté s'il existe des signes migraineux (photopho-

Le stress joue un rôle essentiel dans la survenue des signes, tout comme les contraintes physiques.

bie, phonophobie, nausées, douleur pulsatile). Une IRM cérébrale avec injection de gadolinium (ou, à défaut, un scanner avec injection) doit être réalisée en cas de doute au diagnostic.

Le traitement de la crise passe par le paracétamol, l'aspirine ou les AINS sans dépasser 2 jours par semaine ou 8 jours par mois du fait du risque d'abus médicamenteux. Les opioïdes doivent être absolument évités.

Le traitement de fond des états chroniques (plus de 15 jours) repose sur l'amitriptyline dont les doses sont augmentées très progressivement jusqu'au maximum toléré (10 à 50 mg). D'autres molécules sont parfois utilisées: venlafaxine, gabapentine, duloxétine.

Céphalée Chronique Quotidienne (CCQ)

3% des Européens souffrent de céphalées chroniques quotidiennes pendant plus de 15 jours par mois et pendant plus de 3 mois. Il s'agit principalement de femmes de 40 à 50 ans dont la qualité de vie est impactée par cette affection et dont les conséquences directes (consommation de médicaments) ou indirectes (arrêt de travail) peuvent être pesantes.

Les céphalées chroniques quotidiennes primaires sont, dans la majorité des cas, une complication d'une migraine ou

d'une céphalée de tension. Chez 80% des patients, elles sont associées à un abus de médicaments (plus de 15 jours par mois d'antalgiques non opioïdes ou plus de 10 jours par mois d'opioïdes ou de triptans), généralement parce que les traitements de crise perdent progressivement de leur efficacité.

Le diagnostic impose la réalisation d'une imagerie du fait de la symptomatologie commune avec les céphalées chroniques secondaires à une pathologie neurologique.

Le traitement passe par un sevrage en cas d'abus de médicaments et la mise en place d'un traitement de fond adapté à la cause initiale de l'affection sous-jacente (migraine ou céphalée de tension). Un traitement non médicamenteux peut être associé: suivi psychologique, relaxation, TCC, exercice physique...

Algies vasculaires de la face (AVF)

Cette pathologie qui concerne une personne sur 1.000 en Europe représente le chef de file d'une famille particulière de céphalées: les céphalées trigémino-autosomiques (hémicrânie paroxystique, hémicrânie continua...).

L'algie vasculaire de la face prédomine chez l'homme jeune (début vers 30 ans en général) et elle est surreprésentée chez les tabagiques.

Les patients présentent des crises douloureuses et périorbitaires unilatérales d'une durée inférieure à 3 h. Ces crises peuvent être espacées (tous les 2 jours) ou se répéter dans la même journée (jusqu'à 8 fois). Elles sont associées à une agitation motrice, une irritabilité et parfois des signes communs avec la migraine sont au premier plan (nausées, vomissements, photophobie...). En raison de l'intensité des douleurs et de l'évolution dans le temps, dépression, agoraphobie et tendance suicidaire ne sont pas rares.

On décrit des algies vasculaires de la face épisodiques chez 90% des patients (quelques semaines ou quelques mois) et des algies vasculaires de la face chroniques (sans rémission pendant plus de 3 mois).

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire puisque les crises sont stéréotypées, mais une IRM est généralement prescrite pour éliminer des causes secondaires (tumeurs hypophysaires). Le traitement comporte une prise en charge de la crise avec des triptans (maximum deux injections par jour) ou de l'oxygénothérapie nasale à forte dose (12 à 15 l pendant 15 à 20 minutes).

Un traitement de fond peut être proposé: vérapamil (240 à 960 mg par jour), corticothérapie en cas de crises répétées. La consommation d'alcool doit être évitée. Les horaires de sommeil doivent



VERTEX

SCIENTIFIC INNOVATION

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

vrtx.com



être réguliers, en évitant les siestes. Le sevrage tabagique est encouragé (mais il n'entraîne pas la guérison).

Neuropathies crâniennes douloureuses et névralgie du trijumeau

Les neuropathies crâniennes douloureuses entraînent des douleurs strictement localisées au territoire sensitif d'un nerf innervant la face ou les muqueuses (trijumeau V, VII bis, glosso-pharyngien IX) ou le crâne (grand nerf occipital ou nerf d'Arnold).

Cliniquement, les patients atteints de névralgies présentent des douleurs brèves (quelques secondes) en décharges électriques, déclenchées par un stimulus indolore d'une petite zone cutanée, la «zone gâchette». Ces douleurs sont généralement en lien avec un conflit vasculo-nerveux visible à l'IRM. Certaines neuropathies crâniennes s'expriment sous la forme de douleurs continues à type de brûlure.

Le diagnostic est fondé sur l'interrogatoire et l'examen. Certains diagnostics d'élimination doivent être évoqués: SEP, méningo-radicalite, zona, tumeur...

Gros plan sur les deux formes les plus fréquentes

La névralgie du trijumeau (V), la plus habituelle des névralgies, est rare (incidence 5/100 000/an) et prédomine chez la femme de plus de 50 ans. La douleur de la névralgie du trijumeau est très intense, fulgurante, à type d'éclair ou de décharge électrique, de durée très brève (quelques secondes).

Elle se répète souvent en salves (maximum 2 minutes), suivies d'une période réfractaire et entrecoupées de périodes libres. La fréquence des salves varie de 5 à 10 par jour aux formes subintrantes. Le patient s'immobilise brièvement dans une attitude douloureuse.

La douleur est limitée au territoire du nerf ou de l'une de ses branches (maxillaire supérieur ou inférieur ou plus rarement branche ophtalmique). Les douleurs déclenchées de manière élective par l'excitation d'une zone cutanée précise du territoire douloureux, «la zone gâchette».

Un effleurement suffit. Les accès peuvent être déclenchés par la parole, la mimique, le rire, la mastication, si bien

que le malade tente de garder un visage immobile et mange le moins possible.

Le traitement est fondé sur la carbamazépine (400 à 1.600 mg/j) ou d'autres médicaments: oxcarbamazépine, baclofène, lamotrigine, gabapentine. Des traitements chirurgicaux peuvent être proposés en cas d'échec médicamenteux (destruction de la voie du trijumeau, chirurgie de décompression).

La névralgie du nerf d'Arnold est aussi rencontrée en médecine générale. Le nerf d'Arnold est formé par la branche postérieure de la deuxième racine cervicale (C2). Le nerf grand occipital innerve le cuir chevelu depuis l'occiput jusqu'au vertex et le nerf petit occipital, la région rétroauriculaire.

Les douleurs siègent dans la région occipitale d'un côté et irradient vers le vertex, parfois jusque dans la région orbitaire, du même côté. Le patient se plaint de décharges électriques ou d'élançements souvent sur fond douloureux à type de paresthésies ou de brûlures. Ce sont les mouvements du cou qui déclenchent la douleur. Le traitement est identique à celui de la névralgie du trijumeau. ■

REMOVE THE DRIVER OF THE INFLAMMATION
BY TARGETING EOSINOPHILS IN THE BLOOD
AND IN THE LUNGS*1,2 AND

AIM FOR CLINICAL REMISSION^{3,4§}

IN YOUR SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA PATIENTS

AstraZeneca

©2024 AstraZeneca. All rights reserved.
NS ID XL-4529-Revision date 07/2024-LB local code: 1373

Not an actual patient.



MOVE
FORWARD WITH

Fasenra[®]
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

FASENRA[®] is indicated as an add-on maintenance treatment in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dose inhaled corticosteroid plus long-acting beta-agonists³.

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

Belgique			
Spécialité	Prix Public	Ticket Modérateur	
		Actif	VIPO
Fasenra [®] 30 mg	2.420,70 €	12,10 €	8,00 €

Grand-Duché de Luxembourg		
Spécialité	Prix Public TVA incl.	Remboursement
		Fasenra [®] 30 mg

4.4 Effets indésirables Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des cas de réaction anaphylactique de sévérité variables ont été rapportés. Tableau des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le benralizumab au cours des études cliniques et par l'expérience acquise depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tableau 1. Tableau des effets indésirables *La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ». **Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. *** Voir « Description d'un effet indésirable particulier ». Description d'un effet indésirable particulier Réactions au site d'injection Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements étaient transitoires. Tolérance à long terme Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4) des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasenra. Population pédiatrique Les données sont limitées chez les patients pédiatriques. Il y a eu 108 adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études de phase 3 [Etude 1 : n = 53, Etude 2 : n = 55]. Parmi ceux-ci, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines, et 22 ont reçu le benralizumab toutes les 4 semaines. Les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) des Etudes 1 et 2 ont poursuivi le traitement par benralizumab dans l'Etude 4 pendant une durée maximale de 108 semaines. La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients pédiatriques (n = 28) présentant un asthme sévère non contrôlé, le profil de tolérance pour les patients âgés de 6 à 11 ans était similaire à celui de la population adulte et adolescente (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). Déclaration des effets indésirables suspectés la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifierneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 07/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. §: www.inami.be; §§: Liste positive-cns.public.lu

Ref.: 1. FASENRA[®] (benralizumab) Summary of Product Characteristics. 2. Lavolette M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-1096. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.020. 3. Pellaia et al. poster presented at ERS, European Respiratory Society, Septembre 9-13, 2023; Milan, Italy. 4. Louis et al. 2023. Poster presented at ATS, American Thoracic Society, May 19-24, Washington, DC. 1 * (Sub) mucosal airways. 2 3-component clinical remission assessed at Weeks 48 and 96 [Pellaia et al. 2023]: no mOCS use, no exacerbation during treatment, Asthma symptom control; ACT score ≥ 16 or ACQ-6 score < 1.5. 3-component clinical remission assessed at 6 month or 12 month [Louis et al. 2023]: no mOCS use, no exacerbation during treatment, ACQ-6 score < 1.5.



ZithaUnit a.s.b.l.

Étude de cas d'une prise en charge psychiatrique coordonnée et structurée

Monsieur A., un résident de 37 ans du nord du pays, est un patient souffrant d'un trouble schizo-affectif depuis environ 20 ans. Son historique psychiatrique est marqué par des abus physiques et psychiques depuis son jeune âge jusqu'à l'adolescence, une consommation irrégulière de cannabis, d'amphétamines et d'alcool. Plusieurs (>10) séjours hospitaliers en psychiatrie aiguë et fermée, et une période de sans-abrisme de 6 mois avec des nuits passées dans des abris d'hiver (Wanteraktioun), dans la rue et au foyer Ulysse, témoignent d'un mode de vie très instable et pathogène pendant plusieurs années.

Après une nouvelle admission en urgence à l'hôpital, Monsieur A. a été transféré après 3 semaines en hôpital aigu à la réhabilitation psychiatrique stationnaire de la RehaKlinik du Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique (CHNP) à Ettelbruck. En collaboration avec les assistantes sociales internes de la clinique et après avoir passé 4 mois en réhabilitation stationnaire, Monsieur A. a réussi à emménager en février 2023 dans un studio hérité au nord du pays. Un suivi psychiatrique à domicile a pu être organisé ensemble avec le service de Soins Psychiatriques à Domicile (SPAD¹) de la RehaKlinik.

Cependant, la transition vers son domicile autonome a été un événement critique pour Monsieur A., avec de nombreux nouveaux défis à relever, comme faire les courses, s'occuper du ménage,

gérer les factures, prendre régulièrement des médicaments et se rendre à des rendez-vous médicaux. Malgré un suivi hebdomadaire de l'équipe SPAD, Monsieur A. est retombé dans d'anciens schémas et a de nouveau connu des pensées schizo-affectives, entraînant une instabilité accrue dans sa situation de vie. L'équipe SPAD a intensifié sa prise en charge en stabilisant la situation à plusieurs reprises et en évitant de nouvelles hospitalisations en milieu psychiatrique aigu. Malgré tout, les rechutes et les épisodes psychotiques ont rendu Monsieur A. de moins en moins autonome et sa situation globale, bien que stable à un certain moment, ne s'est pas significativement améliorée, mais s'est plutôt chronisée.

Après environ 1 an d'accompagnement par l'équipe SPAD, aucun potentiel de

réhabilitation supplémentaire n'a été identifié. L'équipe SPAD a donc contacté l'équipe Réseau de ZithaUnit, qui assure depuis début 2024 des prises en charge psychiatriques continues et à long terme pour des personnes se retrouvant dans des états chronicisés. Depuis sa création, l'équipe ZUR adhère à un modèle de prise en charge FACT (Flexible Assertive Community Treatment), un modèle innovant qui a fait ses preuves aux États-Unis, aux Pays-Bas, en Allemagne et en Scandinavie.

Transition vers ZithaUnitRéseau

La transition de Monsieur A. vers l'équipe ZithaUnitRéseau (ZUR) s'est déroulée progressivement, en collaboration entre l'infirmier de référence SPAD, l'infirmier

psychiatrique ZUR et Monsieur A. En général, l'objectif de ces transitions est de garantir une adaptation en douceur entre la personne de référence SPAD et une nouvelle personne de référence de ZUR, tout en gagnant la confiance du patient.

Concrètement, cela signifie que le consentement de Monsieur A. a été obtenu, des rendez-vous individuels ont été fixés entre le SPAD, ZUR et Monsieur A., et toutes les informations médicales et de suivi ont été échangées. Ainsi, une transition sans faille a été assurée. Après une période d'adaptation d'environ 4 semaines, l'équipe ZUR a pris en charge Monsieur A. de manière autonome à partir de mars 2024.

État actuel et les soins intensifs de Monsieur A.

Après des consultations régulières et la prise en charge pendant environ 12 semaines, Monsieur A. présentait en juin 2024 à nouveau une symptomatologie positive accrue, caractérisée par une pensée accélérée, une désinhibition comportementale, une logorrhée intense, des idées mégalomaniaques, des interprétations délirantes et des hallucinations visuelles. De plus, on soupçonnait Monsieur A. de consommer à

nouveau de l'alcool et du cannabis de manière occasionnelle.

Face à cette détérioration de l'état psychique de Monsieur A., les équipes ZUR et SPAD ont à nouveau intensifié leur collaboration afin de gérer ensemble la phase critique dans laquelle Monsieur A. se trouvait à un moment donné. En respectant le modèle FACT, l'équipe ZUR a décidé d'augmenter la fréquence des visites et de passer à une prise en charge ambulatoire intense.

Cela s'est traduit par des consultations quotidiennes et même parfois par deux visites par jour. Les deux équipes ZUR et SPAD ont coordonné leurs efforts pour garantir une planification et une mise en œuvre optimales des soins en impliquant des infirmiers spécialisés, des neuropsychologues, des assistants sociaux et des éducateurs.

L'objectif de cette prise en charge FACT intensive était de stabiliser et de réduire la symptomatologie. Un deuxième ob-

jectif était de prévenir toute rechute dans la consommation excessive d'alcool et de cannabis. Ces objectifs ont été atteints grâce à une prise en charge très individualisée adaptée à Monsieur A., qui a conduit à une meilleure adhérence (compliance) à la prise des médicaments (neuroleptiques), à la réduction des symptômes délirants et hallucinatoires, ainsi qu'à une diminution de la souffrance. Les plans d'urgence initialement élaborés avec Monsieur A. ont pu être appliqués conjointement.

Grâce à un suivi très intensif selon le modèle FACT, la situation a pu être stabilisée en l'espace de 3 semaines. Ensuite, conformément au modèle de prise en charge, la fréquence des visites a été progressivement réduite.

Parallèlement, la prise en charge a été adaptée par un soutien psychologique et social accru afin de renforcer la confiance en soi du patient et réduire l'anxiété et le surmenage dans les situations sociales.

Grâce à un suivi très intensif selon le modèle FACT, la situation a pu être stabilisée en l'espace de 3 semaines.

La collaboration étroite avec l'équipe SPAD pendant la phase de transition et la grande flexibilité dans la prise en charge individualisée de Monsieur A. ont significativement contribué à éviter une hospitalisation du bénéficiaire.

Comme le montre ce cas clinique, l'objectif de l'accompagnement médico-psycho-social proposé par ZithaUnitRéseau vise bien le maintien à domicile en (ré)organisant le suivi de façon rapide et flexible en fonction de l'évolution des besoins et des ressources du bénéficiaire psychologiquement instable.

Grâce à un système de case-management, les interventions de ZithaUnitRéseau restent toujours adaptées aux besoins évolutifs du bénéficiaire, valorisant ainsi l'autonomie du patient et le replaçant au centre de sa propre trajectoire de soins.

ZithaUnitRéseau est l'un des acteurs spécialisés dans la prise en charge psychiatrique de longue durée, proposant un suivi flexible qui s'adapte aux besoins et ressources des bénéficiaires et qui travaille en étroite collaboration avec tous les autres acteurs du secteur médical et social, que ce soit dans un environnement hospitalier ou extrahospitalier.

Transition vers le long séjour psychiatrique

Alors que la désinstitutionnalisation de la psychiatrie a été initiée au Luxembourg dans les années 1980 et 1990, il peut arriver qu'un bénéficiaire d'un encadrement psychiatrique à domicile ne dispose plus de l'autonomie nécessaire pour mener une vie indépendante et nécessite donc, à un moment donné, une assistance sous forme institutionnelle.

En plus du service des soins psychiatriques à domicile, ZithaUnit a.s.b.l. peut proposer, en étroite collaboration avec l'institution Zitha Consdorf, une prise en charge psychiatrique stationnaire à séjour continu.

Cette approche est essentielle lorsque l'autonomie d'une personne est significativement compromise en raison de sa maladie mentale grave et/ou si les dépendances en termes de besoins pour les actes essentiels de la vie sont devenues trop importantes pour garantir une vie digne à domicile.

Lorsque ce moment est atteint, l'équipe

Zitha à Consdorf, en collaboration avec les collaborateurs de ZithaUnitRéseau, veille à ce qu'une telle transition soit organisée en douceur et vise à garantir la stabilité psychique du patient.

Cas clinique de Madame B.

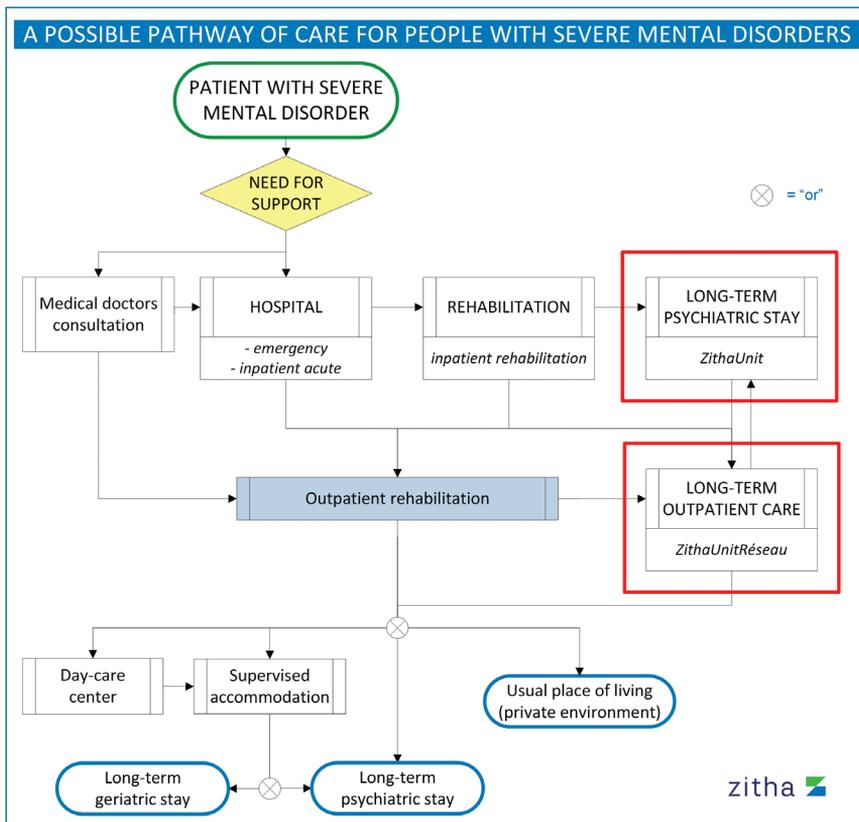
Madame B. a été suivie à domicile pendant plusieurs années par le SPAD puis par ZithaUnitRéseau. Madame B. souffre d'une psychose chronique et a donc bénéficié d'un suivi régulier par les équipes mobiles respectives. Cependant, au fil du temps, la condition physique de Madame B. s'est détériorée (perte de poids, chutes répétitives, BPCO).

Après plusieurs adaptations de son projet de vie, Madame B. était arrivée à un point où elle ne voulait plus rester seule dans son appartement, mais se sentir à nouveau en sécurité.

L'équipe multidisciplinaire de ZithaUnitRéseau, en collaboration avec l'équipe de l'institution Zitha Consdorf, a évalué la situation et a décidé qu'une transition vers une structure de soins à long terme pourrait être envisagée.

Il peut arriver qu'un bénéficiaire d'un encadrement psychiatrique à domicile ne dispose plus de l'autonomie nécessaire pour mener une vie indépendante et nécessite donc une assistance sous forme institutionnelle.





implique donc de tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient, de maintenir des éléments familiaux (comme p. ex. la personne de référence) et de faciliter ainsi la transition de manière progressive. Il est ainsi possible de préserver la stabilité mentale du patient tout en garantissant une certaine continuité dans sa prise en charge. ■

ZithaUnit a.s.b.l. est agréée et conventionnée par le Ministère de la Santé et de la Sécurité Sociale depuis 2021. En tant qu'acteur engagé au Luxembourg dans le domaine de la santé mentale, l'association est affiliée à la COPAS (Confédération des Organismes Prestataires d'Aides et de Soins). Elle est membre de l'EGSP (Entente des Gestionnaires des Structures Complémentaires et Extra-Hospitalières en Psychiatrie a.s.b.l.) et participe activement au réseau EUCOMS, qui représente une communauté européenne engagée dans l'amélioration des services de santé mentale.

ZithaUnit a.s.b.l.
30 rue Ste Zithe
L-2763 Luxembourg,
Tél.: 40 144-2061/2054,
zithaunit@zitha.lu, zithaunit.lu



Jean-Paul Steinmetz, PhD
Docteur en psychologie
Administrateur-délégué,
Membre fondateur ZithaUnit a.s.b.l.

Référence:
1. LE SPAD en tant que service de soins psychiatriques à domicile de la RehaKlinik du CHNP soutient la personne (enfant, adolescent, adulte) présentant un trouble psychiatrique. La prise en charge par le SPAD est limitée dans le temps (court à moyen terme) et a une visée thérapeutique et de réhabilitation.

Afin de rendre la transition la plus agréable possible, les deux équipes se sont adaptées et ont proposé à Madame B. :

Maintien de la personne de référence: l'équipe a veillé à ce que Madame B. puisse continuer à voir son infirmier de référence, avec lequel elle avait développé une relation de confiance.

Transition progressive: plutôt que de transférer Madame B. de manière abrupte, les deux équipes (stationnaire et ambulatoire) ont organisé une transition progressive. Madame B. a d'abord passé quelques heures/jours par semaine dans la structure Zitha à Consdorf, tout en continuant à vivre chez elle. Au fil du temps, la durée de son séjour en structure a été progressivement augmentée.

Adaptation du projet de vie: Les deux équipes ont travaillé en étroite collaboration avec Madame B. pour adapter son projet de vie.

Soutien psychologique: Madame B. a rencontré la même psychologue au sein de la structure de soins Zitha Consdorf qu'elle connaissait déjà pour l'avoir suivie à domicile.

En résumé, le parcours de prise en charge d'un patient peut varier en fonction de la situation personnelle et de santé dans laquelle il se trouve. L'adaptation individuelle dans un tel contexte

L'adaptation individuelle dans un tel contexte implique de tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient, de maintenir des éléments familiaux et de faciliter ainsi la transition de manière progressive.



AbbVie's once-daily oral selective JAK inhibitor, with experience in multiple indications¹

346.271*

**PATIENTS
GLOBALLY
ON RINVOQ^{®2}**

**7 APPROVED
INDICATIONS**

**WITH THREE
DIFFERENT DOSAGES**
(15, 30 AND 45 MG)¹**

- Rheumatoid arthritis (RA)
- Psoriatic arthritis (PsA)
- Ankylosing spondylitis (AS)
- Atopic dermatitis (AD)
- Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)
- Ulcerative colitis (UC)
- Crohn's disease (CD)

**20 PHASE 3
TRIALS^{1,3,4}**

**7.5 UP TO
YEARS
OF SAFETY DATA
IN RA⁵**

*Actual patient numbers dated March 2024 in RA, PsA, AS, nr-axSpA, AD, UC and CD worldwide.

**In rheumatology (RA, PsA, axSpA & nr-axSpA), the recommended dose is 15 mg once daily. In dermatology (AD) and gastro-enterology (UC & CD), dosing recommendations may vary based on individual presentation, such as age or risk factors. Consult the RINVOQ[®] SmPC for more information.

AD, Atopic Dermatitis; **AS**, Ankylosing Spondylitis; **axSpa**, Radiographic Axial Spondyloarthritis; **CD**, Crohn's Disease; **JAK**, Janus Kinase; **nr-axSpa**, Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis; **PsA**, Psoriatic Arthritis; **RA**, Rheumatoid Arthritis; **UC**, Ulcerative Colitis.

1. RINVOQ[®] Summary of Product Characteristics - Latest version. **2.** AbbVie Data on File: ABVVRTI79036. Available upon request. **3.** Rubbert-Roth A, et al. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2020;383(16):1511-1521. **4.** Blauvelt A, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021;157(9):1047-1055. **5.** Cohen SB, et al. Poster presented at European League Against Rheumatism (EULAR) Congress June 2023. POS0826.

MAG VOTRE ALLIÉ DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIUM

Concentration plasmatique maximale
atteinte en 60-90 minutes



CRAMPES
MUSCULAIRES

ANXIÉTÉ LÉGÈRE

NERVOSITÉ



SANS SUCRE
IDÉAL POUR
LES DIABÉTIQUES



MAG 2 SANS SUCRE 122 mg, solution buvable en ampoule édulcorée à la saccharine sodique. **COMPOSITION :** Magnésium élément : 122 mg sous forme de pidolate de magnésium ; 1 500 mg pour 10 ml de solution. Excipients : Benzoate de sodium (E211), sorbate de potassium (E202), saccharine sodique, acide citrique anhydre, arôme orange IFF 32K182 (contenant notamment : éthanol, sulfite, jaune orangé S (E110), benzoate de sodium), eau purifiée. Excipients à effet notoire : 10 ml de solution contiennent 7,7 mg de benzoate de sodium (E211), de l'éthanol, du sulfite, du jaune orangé S (E110). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution buvable en ampoule. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques :** Ce médicament contient du magnésium. L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium • nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil, • manifestations d'anxiété, telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain), • crampes musculaires, fourmillements. L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes. En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, le traitement sera réévalué. **Posologie et mode d'administration :** Voie orale. Diluer les ampoules dans un demi-verre d'eau. **Chez l'adulte :** 3 à 4 ampoules par jour à répartir en 2 ou 3 prises pendant les repas. La durée habituelle de traitement ne doit pas être prolongée au-delà d'un mois. **Contre-indications :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : • d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), • d'hypersensibilité au pidolate de magnésium ou à l'un des excipients. **Précautions d'emploi :** Le dosage n'est pas adapté pour le nourrisson de moins de 12 kg (environ 2 ans). Ce médicament contient 7,7 mg de benzoate de sodium pour 10 ml. Le benzoate de sodium en déplaçant la bilirubine de l'albumine peut provoquer une augmentation de la bilirubinémie et augmenter l'ictère néonatal pouvant s'aggraver en ictère nucléaire (accumulation de bilirubine non-conjuguée dans le tissu cérébral du nouveau-né). Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme. Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques. Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule. **Grossesse et allaitement :** **Grossesse :** En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé, n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique du magnésium. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation du magnésium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. **Allaitement :** En raison du passage du magnésium dans le lait maternel, l'utilisation du magnésium est à éviter pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** • Diarrhée, douleurs abdominales, réactions de type allergiques. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <http://signalement.social-sante.gouv.fr>. **Surdosage :** En cas de prise massive, risque de syndrome anurique. Traitement : Réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques :** **Classe pharmacothérapeutique :** SUPPLÉMENT MINÉRAL. Code ATC : A12CC08. Sur le plan physiologique : Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques. Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux. Sur le plan clinique, une magnésémie sérique : • comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mg/dl) ou 0,5 à 0,7 mmol/l indique une carence magnésienne modérée, • inférieure à 12 mg/l (1 mg/dl) ou 0,5 mmol/l, indique une carence magnésienne sévère. La carence magnésienne peut être : • primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique), • secondaire par : insuffisance des apports (dénutrition sévère, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive), malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies), exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine). **Propriétés pharmacocinétiques :** Après absorption de pidolate de magnésium, la concentration maximale est atteinte en 60 à 90 minutes. Cette absorption, maximale au niveau du duodénum, ne dépasse pas 50 %. L'excrétion de magnésium est urinaire. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 34009 363 822 3 7 : 10 ml de solution en ampoule (verre). Boîte de 30. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** Médicament non soumis à prescription médicale. Boîte de 30 ampoules : Non remb. Séc. Soc. - Non agréé Collectivités. COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE, place Lucien Auvert - 77020 Melun cedex. **DATE DE RÉVISION :** Septembre 2015.



L'évolution du **congé parental** au Luxembourg et son utilisation

L'arrivée des enfants affecte la vie personnelle et professionnelle des parents, ainsi que la répartition du travail rémunéré et non rémunéré au sein d'un couple. Les recherches sur l'emploi après la naissance révèlent que les femmes ayant de jeunes enfants sont moins susceptibles de participer au marché du travail que les hommes, les femmes sans enfants, ou les femmes dont les enfants sont plus âgés. Tout cela peut avoir un impact négatif sur leurs carrières et trajectoires professionnelles futures ainsi que sur leurs salaires et leurs futures pensions. Le congé parental est l'une des politiques conçues pour réduire les conséquences négatives de la parentalité et promouvoir l'égalité dans la répartition des tâches entre les sexes. Il permet aux parents de consacrer une partie de leur temps à la garde d'enfants, tout en conservant le droit de reprendre leur emploi précédent. Cependant, le succès d'une politique de congé parental dépend de son utilisation parmi la population cible des parents. Si l'utilisation par les mères ou les pères est inférieure aux attentes, les objectifs de la politique peuvent ne pas être atteints.

La politique du Luxembourg se distingue par son caractère relativement progressiste et généreux.

En 1999, le Luxembourg a instauré un régime universel de congé parental, et une réforme substantielle a été introduite en décembre 2016.

Cette réforme a rendu le congé parental (CP) plus accessible aux parents ayant des contrats de travail moins sécurisés. En effet, alors qu'une année d'emploi continue est toujours requise, elle peut désormais être cumulée avec différents

employeurs. De plus, la durée pendant laquelle le congé peut être pris a été étendue jusqu'à ce que l'enfant atteigne l'âge de six ans (au lieu de cinq ans), ou douze ans pour un enfant adopté. Par ailleurs, si les deux parents sont éligibles au congé parental, ils peuvent désormais en bénéficier simultanément. En outre, le nombre d'alternatives de congé parental est passé de deux à six, comprenant notamment: quatre ou six mois à temps

plein, huit ou douze mois à temps partiel, huit heures de congé par semaine sur une période de 20 mois, ou un congé fractionné de quatre mois pendant une période maximale de 20 mois. Enfin, l'allocation forfaitaire¹ de congé parental a été remplacée par une indemnité liée aux revenus appelée aussi revenu de remplacement (toujours versée par la Sécurité sociale). En 2022, une personne travaillant à temps plein et prenant un congé parental à temps plein recevait un paiement brut compris entre 2.508,24 euros et 4.180,39 euros par mois pendant la période de congé, en fonction de ses revenus avant le congé (Berger et al., 2023).

Comparée aux politiques de congé parental dans d'autres pays européens, la politique du Luxembourg se distingue par son caractère relativement progressiste et généreux. Cela est dû au fait que le congé parental est considéré comme un droit individuel, que les prestations offertes offrent un niveau élevé de remplacement du revenu et que les modalités d'utilisation sont relativement flexibles (Koslowski et al., 2021).

Le Parlement européen (2015) a rapporté l'utilisation du congé parental par les pères dans 23 États membres, présentée en pourcentage d'utilisation par rapport au congé qui leur est disponible. Dans ce rapport, le taux le plus bas est enregistré en Grèce (0,02% des pères utilisent le congé parental) et le plus élevé en Suède (44%). Le Luxembourg est classé quatrième (24%).

La politique du Luxembourg se distingue par son caractère relativement progressiste et généreux.

Objectifs de la recherche

L'objectif principal de cet article est de présenter les résultats de la recherche qui a analysé l'évolution de la prise de congé parental par les parents au fil du temps au Luxembourg. Les résultats présentés sont issus de trois projets ex-

ternes réalisés par le *Luxembourg Institute of Socio-Economic Research (LISER)*² entre 2018 et 2020.

La description de ces évolutions couvre une population des parents d'enfants nés de janvier 2005 à février 2017. Les analyses sont basées sur des données administratives provenant de l'Inspection générale de la sécurité sociale (IGSS). Dans le cadre de l'analyse des résultats de la réforme du congé parental présentée ici, un point de comparaison était nécessaire pour pouvoir mener une analyse sur plusieurs années.

La réforme de congé parental datant de la fin de l'année 2016, il n'est pas encore possible à ce jour de suivre le comportement des parents ayant récemment eu un enfant sur une longue période.

Tenant compte des limitations quant aux données disponibles et afin d'avoir un point de comparaison semblable au cours du temps, nous observons le comportement des parents 12 mois après la naissance de leur enfant (au lieu de 5 et 6 ans respectivement). Ainsi, pour chaque année de naissance, le comportement de recours au congé parental des parents d'enfants nés une année donnée sera suivi pendant une année après la naissance de leur enfant.

L'évolution en fonction du lieu de résidence

Le taux de recours au congé parental pour les enfants est calculé comme suit: Taux de recours pour les enfants nés en 2005 = (Nombre de mères [respectivement pères] d'enfants nés en 2005 ayant pris un congé parental dans les 12 mois suivant la naissance de leur enfant) / (Nombre de mères [respectivement pères] éligibles au congé parental d'enfants nés en 2005).

L'analyse est menée de manière séparée pour les mères et pour les pères. Dans les bases de données fournies par l'IGSS, on dénombre pour ces dates de nais-

sance 194 963 enfants pour lesquels des informations sont disponibles sur leur mère et 200 622 enfants pour lesquels des informations sont disponibles sur leur père.

Selon le critère d'éligibilité des parents, ce sont 75 025 enfants nés entre 2005 et 2017 dont la mère est éligible au CP, et 103 900 enfants nés à la même période dont le père est éligible au CP (Valentova et al. 2021).

a) Mères

L'évolution du taux de prise du congé parental dans les 12 mois suivant la naissance des mères résidant au Luxembourg a maintenu une stabilité quasi constante ou a légèrement augmenté entre 2005 et 2014. En moyenne, environ sept mères sur dix ont opté pour le congé parental pour s'occuper de leur enfant dans les 12 mois suivant la naissance: 66,7% pour les mères d'enfants nés en 2005 et 70,3% pour celles d'enfants nés en 2014.

La prise du congé parental a connu une augmentation significative pour les mères d'enfants nés en 2015. Ce taux a augmenté de 8,3 points de pourcentage par rapport à celui des mères d'enfants nés en 2014. L'augmentation du taux de prise du congé parental s'est ainsi manifestée dès les naissances de 2015, suite à l'abolition de l'allocation d'éducation et avant l'instauration de la réforme du congé parental.

Pour les mères résidant dans l'un des pays frontaliers au moment de la naissance de leur enfant, l'évolution du taux de prise du congé parental dans les 12 mois suivant la naissance est légèrement différente. En effet, le taux de prise du congé parental est, dès les naissances de 2005, très élevé pour ces mères et surtout pour les frontalières allemandes. Ainsi, ce taux de recours s'élève à 74,9% pour les mères d'enfants nés en 2005 résidant en Belgique, à 78,8% pour celles résidant en France et 90,3% pour celles résidant en Allemagne pour la même cohorte d'enfants nés en 2005.

Au fil du temps, l'augmentation du taux de prise du congé parental est perceptible chez les résidentes des trois pays frontaliers.

Après la réforme du congé parental, pour les mères travaillant au Luxembourg et résidant en France et en Belgique, ce dernier a presque atteint les 90% pour les enfants nés en janvier et février 2017. Pour celles résidant en Allemagne, ce taux était de plus de 90% pour la même génération d'enfants. La disparité initiale entre les mères résidant au Luxembourg et celles résidant dans les pays frontaliers s'est atténuée au fil des années de naissance étudiées.

b) Pères

Pour les pères résidant au Luxembourg, le taux de prise du congé parental dans les 12 mois suivant la naissance est d'environ 6% pour les pères d'enfants nés en 2005. Tout comme pour les mères, l'évolution de ce taux chez les pères a été très lente sur une décennie de naissances, avec des écarts significatifs entre les pères et les mères pour toutes les générations d'enfants nés entre 2005 et 2015.

Une augmentation notable s'est cependant produite à partir des naissances de 2016. Ainsi, le taux de recours au congé parental est passé à 13% pour les pères



d'enfants nés en 2016 et à 17% pour ceux nés en janvier et février 2017, soit une augmentation de 125% par rapport aux naissances de 2015 (contre +11% pour les mères). C'est principalement la nouvelle réforme du congé parental qui a influencé ce changement de comportement chez les pères.

Pour les pères résidant dans les pays frontaliers, entre les naissances de 2005 et celles de 2015, le taux de prise du congé parental a augmenté de 5% à 6% pour les Belges et de 7% à 8% pour les Français. Pour les Allemands, le taux de prise du congé parental a plus que doublé, passant de 3% pour les pères d'enfants nés en 2005 à 7% pour ceux dont les enfants sont nés en 2015. Le taux de prise du congé parental pour les frontaliers a fortement augmenté après la réforme, avec une croissance plus marquée chez les Allemands, atteignant 24,1% (contre 15,3% pour les Belges et 19,7% pour les Français) pour les naissances de janvier et février 2017.

Il convient de noter que l'analyse de la

prise du congé parental par les pères dans les 12 mois suivants la naissance de l'enfant, surtout après la réforme, peut ne pas refléter leur comportement global, car ils optent plus fréquemment pour le deuxième congé parental dans le couple (CP2), qui leur donne jusqu'à 6 ans de l'enfant pour y recourir.

Facteurs liés au recours du congé parental

Les recherches associées à cette étude (Valentova et al. 2022; Valentova 2024) suggèrent qu'après avoir pris en compte tous les autres facteurs individuels possibles (comme l'âge, le salaire, l'expérience professionnelle, etc.), les caractéristiques individuelles du lieu de travail sont fortement corrélées à la prise du congé parental, les employeurs jouant un rôle clé dans la mise en œuvre de ces politiques.

Plus précisément, les caractéristiques du lieu de travail, en particulier la taille de l'entreprise, sont liées au recours du congé parental à la fois par les mères et

Le changement le plus remarquable a été une augmentation de 27%, qui s'est produite parmi les pères au salaire médian.

par les pères. La taille de l'entreprise est fortement associée à la prise de congé pour les mères et les pères, tandis que le secteur économique est seulement substantiellement associé à la prise de congé par les mères.

Une autre analyse réalisée par Merve Uzunalioglu indique qu'il y a eu en moyenne une augmentation de 20% dans la prise de congé parental par les nouveaux pères après la réforme du congé parental au Luxembourg. Le changement le plus remarquable a été une augmentation de 27%, qui s'est produite parmi les pères au salaire médian (c'est-à-dire au milieu de la distribution des salaires). Pour le quintile le plus bas (c'est-à-dire pour les 20% de pères au revenu le moins élevé), le changement a été d'environ 23%. A contrario, l'augmentation est restée d'environ neuf pour cent pour les 20% de pères au revenu le plus élevé.

En ce qui concerne les caractéristiques du lieu de travail, le plus grand changement à la hausse a été observé parmi les pères travaillant dans de petites entreprises comptant moins de 50 employés.

Le changement le plus remarquable a été une augmentation de 27%, qui s'est produite parmi les pères au salaire médian.

Le taux de recours au congé parental dans les 12 mois suivant la naissance de l'enfant est globalement bien plus faible chez les pères que chez les mères.

Conclusions

Globalement, les mères ont de plus en plus recours au congé parental au fil du temps, avec une augmentation notable après la suppression de l'allocation d'éducation en 2015 et la réforme du congé parental fin 2016. Le taux de recours au congé parental dans les 12 mois suivant la naissance de l'enfant est globalement bien plus faible chez les pères que chez les mères.

Ce taux «est resté stable entre les générations de naissances de 2005 à 2015 (autour de 8%) pour finalement augmenter significativement, sous l'impulsion de la nouvelle réforme en 2016. Par ailleurs, après la réforme, le taux de recours pour les enfants nés en 2016 et en janvier et février 2017 croît fortement, indépendamment du pays de résidence.

Des recherches supplémentaires seraient nécessaires, dès lors que les données sont disponibles, pour explorer l'impact de la réforme de la politique de décembre 2016, qui a considérablement accru la flexibilité d'utilisation du congé parental, sur le comportement global de prise de congé parental (c'est-à-dire pendant toute la période pendant laquelle les parents éligibles peuvent utiliser le congé - jusqu'à 6 ans suivant la naissance de l'enfant).

Ces analyses seraient particulièrement pertinentes dans les petites entreprises ainsi que dans les entreprises des secteurs traditionnellement caractérisés par des taux de recours au congé parental faibles.

Dans ces contextes, l'utilisation flexible du congé offre en effet la possibilité d'ajuster le temps de congé aux horaires de travail, ce qui peut être particulièrement bénéfique.

Cela est d'autant plus crucial dans des environnements où de plus longues absences du travail sont généralement considérées comme coûteuses par les employeurs. ■

Les chercheurs du LISER impliqués dans les projets répertoriés:
Valentova Marie
Amjahad Anissa
Genevois Anne-Sophie
Leduc Kristell
Maas Roland
Uzunalioglu Merve

Notes:

1. Cette allocation forfaitaire s'élevait à 1.778,31€ par mois pour le congé parental à plein temps et à 889,15€ par mois pour le congé parental à temps partiel.
2. Le projet CORE «Évaluation du congé parental au Luxembourg, focus sur les stratégies des couples et le rôle des caractéristiques du lieu de travail» - C16/SC/11324101/PARENT financé par le Fonds National de la Recherche, Luxembourg (le Fonds National de la Recherche [FNR] du Luxembourg).
Le projet AFR de Merve Uzunalioglu «Prise de congé parental des pères pour la première fois au Luxembourg: Une évaluation des politiques» - 12540500 financé par le Fonds National de la Recherche, Luxembourg (le Fonds National de la Recherche [FNR] du Luxembourg).
Le projet «Évaluation Court-terme des résultats de la réforme du congé parental de 2016» Rapport financé par le Ministère de la Famille, de l'Intégration et à la Grande Région. Les chercheurs du Luxembourg réalisés par l'Institut de Recherche Socio-Économique (LISER).
3. Cette étude a été réalisée dans le cadre du projet «Fathers and Parental Leave in Luxembourg: The interplay between workplace characteristics and fathers' behaviour. Focus on research sector», projet financé par le Fonds National de la Recherche.

Références:

- Berger, F., Salagean, I., Valentova, M. (2023) 'Luxembourg country note', in Blum, S., Dobrotić, I., Kaufmann, G., Koslowski, A. and Moss, P. (eds.) International Review of Leave Policies and Research 2022.
- European Parliament (2015). Maternity, paternity and parental leave: Data related to duration and compensation rates in the European Union. European Parliament.
- Koslowski, A., Blum, S., Dobrotić, I., Kaufman, G., Moss, P. (2021) 17th International review of leave policies and related research 2021. DOI: 10.18445/20210817-144100-0.
- Uzunalioglu, M., Valentova, M., O'Brien, M., & Genevois, A. S. (2021). When does expanded eligibility translate into increased take-up? An examination of parental leave policy in Luxembourg. *Social Inclusion*, 9(2), 350-363.
- Valentova, M., Amjahad, A., Genevois, A.S., Leduc, K., Maas, R. (2021) L'évaluation Court-terme des résultats de la réforme du congé parental de 2016. Rapport financé par le Ministère de la Famille, de l'Intégration et à la Grande Région.
- Valentova, M., Amjahad, A., Genevois, A.S. (2022) Parental Leave Take-up and its Intensity. Do Partners' Workplace Characteristics Matter?, *Journal of Social Policy*, 1-23.
- Valentova, M. (2024). How do parents care together? Dyadic parental leave take-up strategies, wages and workplace characteristics. *Work, Employment and Society*, 09500170241229281.

VEGF-A

ANG-2

Start with the Power of 2

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

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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Vabysmo 120 mg/mL solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Le faricimab est un anticorps humanisé produit en culture de des cellules mammifères d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Un mL de solution contient 120 mg de faricimab. Chaque flacon contient 28,8 mg de faricimab dans une solution de 0,24 mL. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 mL de solution contenant 6 mg de faricimab. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide à opalescente, incolore à jaune brunâtre, avec un pH de 5,5 et une osmolalité de 270 à 370 mOsm/kg. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Vabysmo est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de : Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn), - Baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), - baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). **Posologie et mode d'administration** Ce médicament doit être administré par un médecin qualifié et expérimenté dans les injections intravitréennes. Un flacon doit être utilisé pour le traitement d'un seul œil. **Posologie Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn)** La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses. Ensuite, une évaluation de l'activité de la maladie basée sur des résultats anatomiques et/ou visuels est recommandée 20 et/ou 24 semaines après l'initiation du traitement pour que le traitement puisse être individualisé. Chez les patients sans activité de la maladie, l'administration de faricimab toutes les 16 semaines (4 mois) doit être considérée. Chez les patients avec une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) ou toutes les 12 semaines (3 mois) doit être considéré. Si les résultats visuels et/ou anatomiques changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats visuels et/ou anatomiques se détériorent. Les données de sécurité sont limitées concernant les traitements avec des intervalles de 8 semaines ou moins. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. Baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses. Ensuite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « treat-and-extend ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels du patient, l'intervalle des administrations peut être étendu jusqu'à 16 semaines (4 mois), par palier allant jusqu'à 4 semaines. Si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels se détériorent. Les intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines n'ont pas été étudiés. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. Œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OBVR ou OVCR) La dose recommandée est de 6 mg (0,05 mL de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle), 3 injections mensuelles consécutives ou plus peuvent être nécessaires. Par la suite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « treat-and-extend ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels du patient, l'intervalle des administrations peut être étendu, par palier allant jusqu'à 4 semaines. En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence. (voir rubrique 5.1 de la SmPC) Les intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines et supérieurs à 4 mois n'ont pas été étudiés. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. Durée du traitement Ce médicament est destiné à être utilisé en traitement à long terme. Si les résultats visuels et/ou anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'est pas bénéfique pour le patient, le traitement doit être arrêté. Dose retardée ou oubliée Si une dose est retardée ou oubliée, le patient doit revenir pour être évalué par le médecin lors de la prochaine visite et continuer à être traité, selon le choix du médecin. Populations particulières **Patients âgés** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Les données de sécurité chez les patients atteints de DMLAn, d'OBVR et d'OVCR âgés ≥ 85 ans sont limitées. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** L'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique pour les indications de DMLAn, l'OMD, l'OBVR et l'OVCR n'est pas pertinente. Mode d'administration Voie intravitréenne uniquement. Vabysmo doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de décoloration, auquel cas le flacon ne doit pas être utilisé. L'injection intravitréenne doit être réalisée dans des conditions aseptiques, incluant la désinfection chirurgicale des mains, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum de paupière stérile (ou équivalent). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant d'effectuer l'administration intravitréenne. Une anesthésie appropriée et l'application d'un antiseptique local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être réalisés avant l'injection. L'aiguille d'injection doit être insérée 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrée, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 mL est ensuite administré lentement ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé pour les injections ultérieures. Après l'injection, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister à une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou en réalisant une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracatèse doit être disponible. Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie (par exemple, perte de vision, douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble). Pour les instructions sur la manipulation du médicament avant administration. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Infections oculaires ou périoculaires actives ou suspectées. Inflammation intraoculaire active. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : cataracte (10 %), hémorragie conjonctivale (7 %), décollement du vitré (4 %), augmentation de la PIO (4 %), corps flottants vitreux (4 %), douleur oculaire (3 %) et déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) (3 %). Les effets indésirables les plus graves étaient l'uvéite (0,65 %), l'endophtalmie (0,54 %), la hyalite (0,34 %), la déchirure de la rétine (0,2 %), le décollement rhégotogène de la rétine (0,1 %) et la cataracte traumatique (0,1 %). Tableau des effets indésirables Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou pendant la surveillance post-commercialisation sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/100), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Tableau 1 : Fréquences des effets indésirables Classe de système d'organes MedDRA : Affections oculaires : Fréquent : Cataracte, Hémorragie conjonctivale, Décollement du vitré, Augmentation de la pression intraoculaire, Corps flottants vitreux, Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) Douleur oculaire ; Peu fréquent : Abrasion de la cornée, Irritation oculaire, Augmentation de la sécrétion lacrymale, Vision trouble, Prurit oculaire, Gêne oculaire, Hyperhémie oculaire, Iritis, Baisse de l'acuité visuelle, Uvéite, Endophtalmie, Sensation de corps étrangers dans l'œil, Hémorragie vitrée, Hyalite, Indocytite, Hyperhémie conjonctivale, Douleur liée à la procédure d'injection, Déchirure de la rétine, Décollement rhégotogène de la rétine Rare : Baisse de l'acuité visuelle, Cataracte traumatique ; Indéterminé : Vasculature rétinienne*, Vasculature rétinienne occlusive*. Les termes marqués d'un astérisque (*) sont des effets indésirables qui ont été identifiés sur la base de déclarations spontanées depuis la commercialisation. Etant donné que ces réactions sont rapportées volontairement à partir d'une population de large taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence. **Description de certains effets indésirables** Vasculature rétinienne ou Vasculature rétinienne occlusive. De rares cas de vasculature rétinienne ou de vasculature rétinienne occlusive ont été spontanément rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4 de la SmPC). Des cas de vasculature rétinienne et de vasculature rétinienne occlusive ont également été rapportés chez des patients lors de traitements intravitréens. Effets indésirables liés à la classe de produit Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Un faible taux d'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observé au cours des essais cliniques avec faricimab chez les patients atteints de DMLAn et d'OMD, d'OBVR et d'OVCR (voir rubrique 4.4). Dans ces indications, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par faricimab et le comparateur. **Immunogénicité** Il existe une possibilité de réponse immunitaire chez les patients traités avec faricimab (voir rubrique 4.4 de la SmPC). Après l'administration de faricimab jusqu'à 112 (DMLAn) et, 100 (OMD) et 72 (OVCR) semaines, des anticorps anti-faricimab ont été détectés chez environ 13,8 % et%, 9,6 % et 14,4 % des patients atteints de DMLAn et d'OMD respectivement de DMLAn, d'OMD et d'OVCR randomisés dans le groupe faricimab. La signification clinique des anticorps anti-faricimab sur la sécurité n'est pas claire à ce stade. L'incidence de l'inflammation intraoculaire chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faricimab était de 12/98 (12,2 % ; DMLAn) et, 15/128 (11,7 % ; OMD), et 9/95 (9,5 % ; OVCR), et chez les patients présentant une négativité aux anticorps anti-faricimab était de 8/562 (1,4 % ; DMLAn) et, 5/1124 (0,4 % ; OMD), et 10/543 (1,8 % ; OVCR). L'incidence des effets indésirables oculaires graves chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faricimab était de 6/98 (6,1 % ; DMLAn) et, 14/128 (10,9 % ; OMD), et 7/95 (7,4 % ; OVCR) et chez les patients présentant une négativité aux anticorps anti-faricimab était de 23/562 (4,1 % ; DMLAn) et, 45/1124 (4,0 % ; OMD), et 34/543 (6,3 % ; OVCR). Les anticorps anti-faricimab n'ont pas été associés à un impact sur l'efficacité clinique ou sur la pharmacocinétique systémique. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. Pour la Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance: Site internet: www.notifierunefinidesirable.be e-mail: adr@agg.afmps.be Pour 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.luxpharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1683/001 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 26 juillet 2024 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/en **MODE DE DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale. M-BE-00002387 - R.E.: Pharm. E. De Bruyne - mise à jour 20/08/2024

Hôtel Crowne Plaza d'Anvers

Un établissement moderne et écoresponsable

L'Hôtel Crowne Plaza d'Anvers se situe aux portes de la ville depuis la fin des années 60 et allie affaires et tourisme. Sa devise, Welkom in't Stad, reflète son attachement à la ville d'Anvers, dont l'architecture et l'ambiance se retrouvent dans les chambres et les espaces de l'hôtel.

Le Crowne Plaza d'Anvers est un point de rencontre pour les hommes d'affaires, avec ses 14 salles modulables pouvant accueillir entre 10 et 500 personnes.

Situé à 5 km du centre-ville, dans le «cœur vert» d'Anvers, le Crowne Plaza est facilement accessible en transports en commun, à vélo ou en voiture.

Il dispose d'un vaste parking et met à disposition de ses clients des vélos et des vélos électriques.

L'hôtel est également accessible depuis la ceinture périphérique de la ville, ce qui en fait un point de départ privilégié pour découvrir Anvers.

Des chambres inspirées d'Anvers et des commodités de standing

L'hôtel compte 262 chambres décorées dans des tons colorés inspirés d'Anvers, offrant une vue unique sur les parcs environnants ou la ville. Chacune dispose d'une salle de bain sans plastique à usage unique et de toutes les commodités d'un hôtel de standing, telles qu'une télévision à écran plat, un minibar, un coffre-fort et une connexion Wi-Fi gratuite.



Détente et bien-être

L'hôtel propose également une salle de fitness, un spa avec sauna et hammam, et une vaste piscine intérieure pensée comme un espace événementiel. Cette piscine miroir à débordement, entourée d'alcôves colorées et d'une piste de danse, se transforme en pool party d'exception une fois la nuit tombée.

Point de rencontre pour les hommes d'affaires

Historiquement, le Crowne Plaza d'Anvers est un point de rencontre pour les hommes d'affaires, avec ses 14 salles modulables pouvant accueillir entre 10 et 500 personnes. Il propose également des espaces de réunion discrets, les Babbels, pour des rencontres rapides entre deux

vols ou après un déjeuner. Les salles de réunion sont équipées de tout le matériel nécessaire pour des réunions réussies.

Le restaurant Anna Bitro and Winebar

Le restaurant Anna Bitro and Winebar est un concept de restauration chaleureux, proposant une carte variée qui met à l'honneur la cuisine belge, ainsi qu'une impressionnante carte des vins et une offre de bières belges et de cocktails. Les clients peuvent ainsi découvrir les spécialités culinaires locales.

Un engagement envers l'écologie

Enfin, le Groupe Pandox, qui dirige l'hôtel, est engagé envers l'écologie et a



mis en place de nombreuses initiatives pour rendre le séjour des clients plus durable. Le Crowne Plaza d'Anvers dispose de sa propre coach en durabilité et a obtenu plusieurs labels, dont le label Green Key. ■

**Gerard le Grellelaan 10,
2020 Anvers
Tél.: +32 3 259 75 00**

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.

Membre pour réseaux médias sociaux et plateformes
Semper
LUXEMBOURG

letz.be
healthy

Wasabee
Health Solution

Contactez-nous: webdev@dsb.lu



préfèrent une balade plus tranquille. Les Mountainbike Trails d'Esch offrent une expérience de VTT unique et adaptée à tous les niveaux, combinant des paysages spectaculaires avec une variété de sentiers.

Infos auprès de la Ville d'Esch:
+352 27 54 1

Loisirs

Center parcs Les Trois Forêts

C'est un parc de vacances niché au cœur d'une forêt de 435 hectares dans la région Grand Est en France. Le parc propose une variété d'hébergements confortables, allant de cottages à des maisons dans les arbres, tous équipés de cuisines, de salles de bain et de terrasses privées. Les installations de loisirs comprennent un parc aquatique intérieur avec des toboggans, des piscines à vagues et une rivière sauvage, ainsi qu'un spa, des restaurants, des magasins et une variété d'activités de plein air.

Center Parcs Les Trois Forêts propose une expérience de vacances idéale pour les familles, les couples et les groupes d'amis. C'est une destination de vacances incontournable dans la région Grand Est en France.

**Adresse: rue des Bertrambois -
F-57790 Hattigny - centerparcs.fr**



Musique

Isaac DELUSION

Isaac Delusion est de retour avec un nouvel album qui promet de poursuivre cette exploration musicale unique, mélangeant pop, électronique et musique du monde. Après trois ans d'absence, les fans attendent avec impatience la sortie de ce quatrième opus, qui devrait confirmer la place du groupe dans le paysage musical français et international. Pour la première fois, Isaac Delusion a collaboré avec des musiciens et producteurs externes, dont LUCASV, pour finaliser cet album.

Les fans pourront découvrir les nouveaux morceaux en live lors de la tournée que le groupe a annoncée pour promouvoir l'album. Avec leur son sophistiqué et leurs mélodies accrocheuses, Isaac Delusion continue de proposer une musique à la fois accessible et innovante, qui devrait ravir les amateurs de musique live.

**Vendredi 18 octobre 2024 au
CHAPITO du Casino 2000 à 20 h 30.
Tarif: à partir de 25 €.**

Nature

Mountainbike Trails

La région d'Esch est un endroit idéal pour les amateurs de VTT, avec des sentiers variés adaptés à tous les niveaux de compétence. Le Bike Park des Terres Rouges est un point fort, offrant des pistes passionnantes dans un paysage qui rappelle le Grand Canyon. Les cyclistes peuvent profiter d'une vue panoramique spectaculaire sur le bassin minier tout en dévalant les pentes.

Les forêts du Gaalgebierg et de l'Ellergronn offrent également des sentiers techniques et des paysages magnifiques. Les chemins sont caractérisés par des ravins et des vallons résultant des effondrements des mines souterraines, offrant de beaux défis techniques pour les cyclistes expérimentés. Cependant, il existe également des sentiers plus faciles pour les débutants ou ceux qui



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.notifieruneffetindesirable.be et e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpv@chru-nancy.fr; Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax :

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

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

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

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

Passion for
family health

Trenker
laboratoires



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.





IML poursuit sur sa dynamique positive

Retour sur l'assemblée générale annuelle d'IML le 19 juin dernier à la Chambre de Commerce du Luxembourg. Au programme: renouvellement des membres du board, présentations de qualité et networking.

Après leurs présentations, nous avons hâte d'évoquer pour nos lecteurs les sujets abordés par Ulf Nehrbass, CEO du *Luxembourg Institute of Health*, Françoise Berthet, présidente de l'Observatoire National de la Santé et Shirley Feider, présidente du CAPAT (Cercle des associations de patients). Trois univers différents, avec pour commun dénominateur des collaborations constructives avec l'industrie pharmaceutique.



Un board de confiance

Trois membres bien connus des acteurs de la santé luxembourgeois, avec la réélection de Réginald Decraene, directeur général de Pfizer Luxembourg (président), Frédéric Clais, *country manager* Be Lu chez Eli-Lilly et Vincent Depret, *Regional Sales Manager South* chez AstraZeneca. Et un nouveau visage, avec Stéphane Soulard, *Head of Market access et Public Affairs* chez Boehringer-Ingelheim, auquel *Semper Luxembourg* souhaite également la bienvenue. Vous pouvez également retrouver l'interview de Stéphane Soulard dans le dossier «*Prévenir pour devenir*», en pages 12 à 14 de ce numéro.



Symposium

7 OCTOBER 2024

16:00-19:00

Amphithéâtre

Centre hospitalier de Luxembourg



INCCI
HAERZ
ZENTER
Institut national
de chirurgie
cardiaque et
de cardiologie
interventionnelle



Fondation
accréditée
par la Joint
Commission
International

Modern surgery in a changing medical world

16.00-17.30 Session 1

Cardiac Surgery in a Changing Medical World

Moderators: Dr S. Cebotari, Dr C. Banu

1. Pr S. Cebotari, MD (Luxembourg)
Introduction.
2. Pr A. Haverich, MD (Hannover)
Why should surgeon be motivated by research ?
3. Pr M. Okita, MD (Osaka)
The history of aortic surgery.
4. S. Nyamsuren, MD (Oulan-Bator)
Improving cardiac surgery care in developing countries.
5. A. Charpentier, MD (Luxembourg)
Highly specialized medical-surgical institution for a modern healthcare system.

17.30-17.50 Coffee break

17.50-19.30 Session 2

Challenges in Modern Surgery

Moderators: Dr A. Charpentier, Dr M. Goergen

6. Pr P. Compagnon, MD (Geneva)
Liver Transplantation: Current and Future Challenges
7. Pr K. Minatoya, MD (Kyoto)
Treatment of Aortic Diseases - Is There Still Room for Complex Surgeries in the Endovascular Era?
8. Pr D. Taggart, MD (Oxford)
State of the Art of Coronary Revascularisation
9. P. Billaud, MD (Strasbourg)
Congenital and Acquired Reconstructive Cardiac Surgery

Closing Address Pr C. Braun, MD, Président du CA INCCI



AGENDA

Septembre 2024

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

Jeudi 26 septembre de 8h30 à 17h **PARCOURS DE SOINS DE LA PERSONNE** **ÂGÉE - INITIATIVES ET PERSPECTIVES AU** **LUXEMBOURG (HYBRIDE)**

Lieu: Maison des aînés «Op der Rhum», I Plateau du Rham,
L-2427 Luxembourg

Info: chl.lu

Jeudi 26 septembre de 11h à 13h30 **BUILDING KNOWLEDGE ON CHILDHOOD** **CANCER THROUGH COLLABORATION OF** **CANCER REGISTRIES (HYBRIDE)**

Lieu: Salle Marie S. Curie & Salle Louis Pasteur, IA-B rue
Thomas Edison, L-1445 Strassen

Info: lih.lu

Samedi 28 septembre de 10h à 17h **JOURNÉE DU CŒUR**

Lieu: Slace d'Armes à Luxembourg-Ville

Info: slcardio.lu / world-heart-federation.org / sante.public.lu /
hopitauxschuman.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

Wasabee
Health Solution



Réinventez l'attente



SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

HOT TOPICS

CONFÉRENCE POST CONGRÈS DE L'ESC

MERCREDI 9 OCTOBRE

VERRE D'ACCUEIL À 19H00

CONFÉRENCE À 19H30

Hôtel Double Tree by Hilton

Inscription

Par email à l'adresse secretariat@slcardio.lu

ou par téléphone au **621 19 16 92**

pour le 7 octobre au plus tard

En partenariat avec

MedinLux

Avec le soutien de



Avec la collaboration de



ASSOCIATION D'ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE



Du mardi 1^{er} au mercredi 2 octobre HEALTHCARE WEEK LUXEMBOURG

Lieu: Luxexpo The Box
Info: hwl.lu / sante.public.lu

Samedi 5 octobre de 8h30 à 13h ECU-UCL PSYCHIATRIE: UPDATES EN PSYCHIATRIE

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

Lundi 7 octobre de 16h à 19h MODERN SURGERY IN A CHANGING MEDICAL WORLD

Lieu: Amphithéâtre Centre hospitalier de Luxembourg
Info: incci.lu

Mardi 8 octobre de 19h à 20h30 NICE SHOULDER COURSE 2024: CURRENT CONCEPTS “NECESSARY VERSUS UNNECESSARY SURGERY” (HYBRIDE)

Lieu: Hôpital Kirchberg, Auditoire Hôpital Kirchberg
Info: hopitauxschuman.lu

Mercredi 9 octobre à 19h HOT TOPICS CONFÉRENCE POST CONGRÈS DE L'ESC

Lieu: Hôtel Double Tree by Hilton
Inscription: par email à l'adresse secretariat@slcardio.lu ou par téléphone au 621 19 16 92 pour le 7 octobre au plus tard

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

Jeudi 10 octobre de 13h à 20h JOURNÉE MONDIALE DE LA VUE

Lieu: Hôpital Kirchberg, Hall d'accueil
Info: hopitauxschuman.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

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



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
1430 Luxembourg - Info: cesas.lu

Mercredi 16 octobre de 12h à 17h45
MEDICAL AND TRANSLATIONAL RESEARCH DAY

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

Vendredi 18 octobre de 10h à 14h
JOURNÉE MONDIALE DE LA MÉNOPAUSE

Lieu: Clinique Bohler, Hall d'accueil - Info: hopitauxschuman.lu

Lundi 21 octobre
LET'S TALK ABOUT SEX - LES IST

Lieu: Forum Geessekäppchen - Info: cesas.lu

Jeudi 24 octobre de 11h à 13h30
UNDERSTANDING GLIOMA DEVELOPMENT
- PREDIAGNOSTIC BIOMARKER ANALYSES
(HYBRIDE)

Lieu: Salle Marie S. Curie & Salle Louis Pasteur, 1A-B rue Thomas Edison, L-1445 Strassen
Info: lih.lu

Novembre 2024

Mardi 5 novembre de 19h à 20h30
LE TRAITEMENT DU CANAL CARPIEN EN 2024:
«STATE OF THE ART» (HYBRIDE)

Lieu: Hôpital Kirchberg, Auditoire Hôpital Kirchberg
Info: hopitauxschuman.lu

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

Lieu: Forum Geessekäppchen - Info: cesas.lu

Vendredi 15 novembre de 8h à 16h15
LE RÔLE DE L'AIDE-SOIGNANT DANS LA PRISE
EN CHARGE DE LA DOULEUR AU QUOTIDIEN

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

Mercredi 20 novembre de 18h30 à 20h30
CONFÉRENCE MÉDICALE OPHTALMOLOGIQUE

Lieu: Hôpital Kirchberg, Auditoire - Info: hopitauxschuman.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



Wasabee
Health Solution

Réinventez l'attente



Rédaction
redaction@semper.lu

Régie commerciale
sales@semper.lu

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



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



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

www.dsb.lu

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

KING KONG CONTRE LE MONKEY POX



BIENTÔT SUR LES ÉCRANS

Now EMA Approved^{1,2}



Setting a new course for endometrial cancer

dMMR 1L advanced/recurrent EC

carboplatin/paclitaxel
+ IMFINZI^{®1*}

Extended mPFS vs CP alone^{3§†}
mPFS NR vs 7 months
HR: 0.42 (95% CI:0.22 – 0.80)

More durable response vs CP alone^{4§†}
mDoR NR vs 10.5 months
(NR [IQR 22.0–NR] vs 10.5 months [IQR 4.6–NR])

pMMR 1L advanced/recurrent EC

carboplatin/paclitaxel
+ IMFINZI^{®1*}
+ LYNPARZA^{®2**}

Extended mPFS vs CP alone^{3§†}
mPFS 15.0 months vs 9.7 months
HR: 0.57 (95% CI:0.44 – 0.73)

More than double mDoR vs CP alone^{4§†}
mDoR 18.7 months vs 7.6 months
(18.7 months [IQR 8.0–NR] vs 7.6 months [IQR 5.1–13.1])

*IMFINZI in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the first-line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial cancer who are candidates for systemic therapy, followed by maintenance treatment with: - IMFINZI as monotherapy in endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR) - IMFINZI in combination with olaparib in endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR). **Lynparza in combination with durvalumab is indicated for the maintenance treatment of adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR) whose disease has not progressed on first-line treatment with durvalumab in combination with carboplatin and paclitaxel. § DUO-E primary endpoints: PFS ITT: IMFINZI[®] reduce the risk of disease progression or death by 29% in A/R EC (HR, 0.71 [95% CI, 0.57 to 0.89]; p<0.003) and IMFINZI[®] + LYNPARZA[®] reduce the risk of disease progression or death by 45% in A/R EC (HR, 0.55 [95% CI, 0.43 to 0.69]; p<0.0001). † Prespecified exploratory subgroup analysis. ‡ Post hoc exploratory subgroup analysis.

References: 1. SmPC IMFINZI; 2. SmPC LYNPARZA 3. Westin SN et al. J Clin Oncol 2023;42:283–299; 4. Chon HS, et al. Presented at SGO Congress 2024, 16-18 March, San Diego, CA.

Abbreviations: A/R EC: advanced/recurrent endometrial cancer; CI: Confidence interval; CP: carboplatin/paclitaxel; dMMR: mismatch repair deficient; EC: endometrial cancer; IQR: interquartile range; mDoR: median duration of response; MMR: mismatch repair; mPFS: median progression-free survival; NR: not reached; pMMR: mismatch repair proficient; PFS: progression-free survival.

▼ 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. Cancers 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 métorragies (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.

** 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/DAFGM/LUX, date de création 06/2024.



GEDEON RICHTER

Health is our mission