N°172 - OCTOBRE 2024

Semper LUXEMBOURG

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

ESC 2024
Les essentiels du congrès
en direct de Londres

URGENCES
Plongée dans l'organisation médicale des JO de Paris 2024

MEETING

Hypersomnolence: la voie histaminique intracérébrale

CAS CLINIQUE
Le Syndrome de Diogène

RECHERCHE
Ce que votre voix dit de vos habitudes tabagiques

Cholecomb®
Rosuvastatine/Ezetimibe
SERVIER
moved by you

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

▼ 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 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable Vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant) **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient : Antigène F du VRS du sous-groupe A stabilisé en forme préfusion[1,2] 60 microgrammes Antigène F du VRS du sous-groupe B stabilisé en forme préfusion[1,2] 60 microgrammes (Antigènes du VRS) [1]glycoprotéine F stabilisée en forme préfusion [2]produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est blanche. Le solvant est un liquide limpide et incolore. **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** Abrysvo est indiqué pour : La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse. Voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP. L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.**Posologie et mode d'administration** Posologie Femmes enceintes Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée entre la 24e et la 36e semaine de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Personnes âgées de 60 ans et plus Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'Abrysvo chez les enfants (de la naissance à moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles chez les adolescentes enceintes et leurs nourrissons (voir rubrique 5.1 du RCP). Mode d'administration Abrysvo doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras. Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments. Pour les instructions concernant la reconstitution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse Les données sur les femmes enceintes (plus de 4 000 expositions) n'indiquent aucune malformation ni aucune toxicité fœtale/néonatale. Les résultats des études effectuées chez l'animal portant sur Abrysvo n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3 du RCP). Dans une étude de phase III (Étude 1), les effets indésirables maternels signalés dans le mois suivant la vaccination étaient similaires dans le groupe Abrysvo (14 %) et dans le groupe placebo (13 %). Aucun signal de sécurité n'a été détecté chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 24 mois. L'incidence des événements indésirables signalés dans le mois suivant la naissance chez les nourrissons était similaire dans le groupe Abrysvo (37 %) et dans le groupe placebo (35 %). Les anomalies majeures à la naissance, évaluées dans le groupe Abrysvo comparé au placebo, incluaient naissance prématurée (201 (6 %) et 169 (5 %), respectivement), faible poids à la naissance (181 (5 %) et 155 (4 %), respectivement) et anomalies congénitales (174 (5 %) et 203 (6 %), respectivement). Allaitement On ne sait pas si Abrysvo est excrété dans le lait maternel. Aucun effet indésirable d'Abrysvo n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés allaités par des mères vaccinées. Fertilité Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet d'Abrysvo sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité féminine (voir rubrique 5.3 du RCP). **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Femmes enceintes Chez les femmes enceintes de 24 à 36 semaines de grossesse, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Dans la majorité des cas, les réactions locales et systémiques chez les mères participantes étaient de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 2 à 3 jours suivant leur apparition. Personnes âgées de 60 ans et plus Chez les personnes âgées de 60 ans et plus, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les douleurs au site de vaccination (11 %). Dans la majorité des cas, les réactions ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 1 à 2 jours suivant leur apparition. Tableau mentionnant les effets indésirables La sécurité de l'administration d'une dose unique d'Abrysvo à des femmes enceintes de 24 à 36 semaines de grossesse (n = 3 682) et à des personnes âgées de 60 ans et plus (n = 18 575) a été évaluée dans des essais cliniques de phase III. Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories de fréquence 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) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables rapportés sont répertoriés par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables suite à l'administration d'Abrysvo (voir tableau en bas de la page)

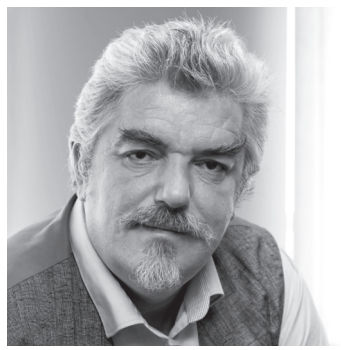
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables **Personnes enceintes âgées de ≤ 49 ans**	Effets indésirables **Personnes âgées de ≥ 60 ans**
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité		Très rare
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	
Syndrome de Guillain-Barré		Rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	Très fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleurs au site de vaccination	Très fréquent	Très fréquent
Rougeur au site de vaccination	Fréquent	Fréquent
Gonflement au site de vaccination	Fréquent	Fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES, Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la pharmacie et des médicaments, 2a, rue Thomas Edison L-1445 Strassen Luxembourg (Site internet: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/23/1752/001 – 1 flacon, 1 adaptateur pour flacon, 1 seringue préremplie, 1 aiguille **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 23/08/2023 **Délivrance** : sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 08/2024

Références : 1. Abrysvo. Résumé des caractéristiques du produit. https://basedonneesdesmedicaments.be/usage-humain
2. Conseil Supérieur des maladies infectieuses. Luxembourg : CSMI ; mars 2024.

240630 - Septembre 2024

Edito



L'éducation thérapeutique des patients (ETP) a 50 ans

C'est dans les années 70 que Leona Miller a démontré l'effet positif d'une éducation du malade. À l'aide d'une approche pédagogique, la consœur américaine a aidé des patients diabétiques issus des milieux défavorisés de Los Angeles à contrôler leur diabète et à gagner en autonomie. Le long chemin du transfert de compétence était amorcé[1].

En 2011, *Semper Luxembourg* était associé à une conférence de deux jours, un projet cofinancé par le Fonds Européen de développement régional dans le cadre du programme INTERREG IV A Grande Région, avec le LIH (alors CRP-Santé), Edudora et l'Université du Luxembourg. Une occasion unique de rencontre pour les professionnels de la santé du Grand-Duché de Luxembourg et de ses voisins (Lorraine et Wallonie), autour des deux entités pathologiques majeures du 21e siècle que sont le diabète (encore lui) et l'obésité.

Il me revient en rédigeant ces lignes qu'un éminent confrère luxembourgeois largement investi dans la prévention et l'éducation du patient, interrogé sur la mission du médecin dans l'éducation du patient, répondit non sans humour: *«Oui, l'éducation du patient est une mission du médecin… à condition que quelqu'un d'autre le fasse à sa place».*

L'éducation du patient est une mission du médecin…
à condition que quelqu'un d'autre le fasse à sa place

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

La formule était osée, mais elle témoignait d'une réalité : face à une population médicale en recul et face à une épidémie de maladies chroniques, le médecin est souvent bien seul. C'est ce qui fait également le sens de l'appel, formulé par l'AMMD, à un véritable virage ambulatoire de la médecine au Luxembourg, permettant d'externaliser certaines missions actuellement dévolues à l'hôpital. Nous renvoyons nos lecteurs à l'entretien que nous avons eu avec les Drs Guillaume Steichen et Alain Schmit, sous le titre bien choisi: *«Et si les médecins pouvaient s'organiser eux-mêmes?»*.[2]

Wasabee: pour transformer l'attente source de stress en une opportunité d'apporter une information de qualité aux patients.

C'est dans cette continuité que *DSB Communication*, éditeur de *Semper Luxembourg*, s'inscrit également avec *Wasabee*, service d'écrans dynamiques pour salles d'attente. L'objectif vise à enrichir l'expérience d'attente des patients en la rendant plus informative, relaxante et engageante. Les contenus sont choisis pour leur éthique et leur pertinence. But: transformer l'attente source de stress en une opportunité d'apporter une information de qualité aux patients. Une étude publiée dans le *Health Communication* a montré que la simple exposition à des images et vidéos peut réduire le stress jusqu'à 30%.[3] En fournissant une distraction utile, *Wasabee* contribue à réduire la perception du temps d'attente.[4]

Wasabee, en septembre 2024, c'est déjà près d'une centaine de professionnels de la santé qui:

- font partie des cabinets médicaux précurseurs qui adoptent des solutions modernes pour transformer leurs salles d'attente en espaces dynamiques et instructifs ;
- valorisent la relation patient-médecin, en fournissant des conseils pratiques et des informations à jour, renforçant le lien de confiance et les échanges avec leurs patients ;
- soutiennent la prévention.

Nous saluons cette communauté de professionnels visionnaires, qui anticipent l'avenir de la santé tout en se reposant sur une solution clé en main. Car, de l'installation à la gestion quotidienne, *Wasabee* s'occupe de tout.

Qu'attendez-vous?

Dr Eric Mertens

1. Golay, A., Correia, J., Pataky, Z., Giordan, A., Assal, J. (2023), Éducation thérapeutique des patients : vers une médecine plus humaniste, Rev Med Suisse, 19, no. 8452, 1887–1889.
2. Semper Luxembourg, juin 2024.
3. Nabi, R. L., Demetriades, S., Walter, N., & Qi, L. (2023). Can a video a day keep stress away? A test of media prescriptions. Health communication, 38(13), 3080-3090.
4. Barrand, K. (2011). Digital signage for the practice waiting room. In Practice, 33(8), 418-421.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques: Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique: Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué. Posologie: *Psoriasis en plaques:* La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. *Rhumatisme psoriasique:* La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. Populations particulières: *Personnes âgées (≥ 65 ans):* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. *Insuffisance rénale ou hépatique:* Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir résumé des caractéristiques du produit. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de solution conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir résumé des caractéristiques du produit. **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple tuberculose active). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires chez environ 14 % des patients dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Tableau récapitulatif des effets indésirables: Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes :** *Fréquence :* **Effets indésirables. Infections et infestations :** *Très fréquent :* Infections des voies respiratoires. *Peu fréquent :* Infections à Herpes simplex. Dermatophytoses. Gastro-entérite. **Affections du système immunitaire :** *Peu fréquent :* Hypersensibilité. Anaphylaxie. **Affections du système nerveux :** *Fréquent :* Céphalée. **Affections gastro-intestinales :** *Fréquent :* Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané :** *Peu fréquent :* Urticaire. Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : *Fréquent :* Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Fréquent :* Réactions au site d'injection. **Investigations :** *Fréquent :* Transaminases augmentées. *Peu fréquent :* Neutrophiles diminués. Description de certains effets indésirables : *Transaminases augmentées:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzymes hépatiques augmentées, transamina ses augmentées, test hépatique anormal, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traité par guselkumab (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN et > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines que dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines (tableau 2). Une fréquence similaire a été observée quels que soit la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III de 2 ans sur le rhumatisme psoriasique. **Tableau 2 : Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique. A: Jusqu'à la semaine 24[a] : A1 :** Placebo N : 370[c] **– A2 :** guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c] **– A3 :** guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c] **– B: Jusqu'à 1 an[b] : B1 :** guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c] **– B2 :** guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c]. ALAT **: > 1 à ≤3 x LSN A1 :** 30,0% ; **A2 :** 28,2% ; **A3 :** 35,0% ; **B1 :** 33,5% ; **B2 :** 41,2%. **> 3 à ≤5 x LSN A1 :** 1,4% ; **A2 :** 1,1% ; **A3 :** 2,7% ; **B1 :** 1,6% ; **B2 :** 4,6%. **> 5 x LSN A1 :** 0,8% ; **A2 :** 0,8% ; **A3 :** 1,1% ; **B1 :** 1,1% ; **B2 :** 1,1%. ASAT **: > 1 à ≤3 x LSN A1 :** 20,0% ; **A2 :** 18,8% ; **A3 :** 21,6% ; **B1 :** 22,8% ; **B2 :** 27,8%. **> 3 à ≤5 x LSN A1 :** 0,5% ; **A2 :** 1,6% ; **A3 :** 1,6% ; **B1 :** 2,9% ; **B2 :** 3,8%. **> 5 x LSN A1 :** 1,1% ; **A2 :** 0,5% ; **A3 :** 1,6% ; **B1 :** 0,5% ; **B2 :** 1,6%. [a] *période contrôlée versus placebo.* [b] *les patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par guselkumab ne sont pas pris en compte.* [c] *nombre de patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période.* Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminase étaient ≤ 3 x LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. *Diminution du nombre de neutrophiles:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par guselkumab. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. *Gastro-entérite:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 264, 5,8 % de tous les patients traités par guselkumab ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab jusqu'à la semaine 264. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Réactions au site d'injection:* Lors de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de guselkumab et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de guselkumab ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab. Lors de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes guselkumab que dans le groupe placebo ; 5 patients (1,3 %) dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté le guselkumab en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Immunogénicité:* L'immunogénicité du guselkumab a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de Phase II et de Phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps antimédicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans les analyses poolées de Phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,76 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/ risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifierunneffetindesirable.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. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli. EU/1/17/1234/003 2 stylos prérempli. EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE :** 15/07/2022. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

Téléphone : 0800 93 377 (BE) – 800 29 504 (LUX) • **E-mail:** janssen@jacbe.jnj.com • **Internet:** www.janssen.com/belgium

Tremfya	BE			LUX
	PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	PP incl. 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 1.987,83	€ 12,10	€ 8,00	€ 1931,57
100 mg – 1 stylo prérempli				

Peau sans plaques

Plus de la moitié des patients n'ont plus aucune plaque cutanée à 5 ans[1]

Effet sur les symptômes articulaires

Soulagement persistant des symptômes articulaires pendant 2 ans de traitement pour le rhumatisme psoriasique[2]

Tolérance prouvée

Près de 8 patients atteints de psoriasis sur 10 qui commencent un traitement par Tremfya suivent toujours le même traitement après 5 ans[2]

Tremfya® (guselkumab) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique[3].

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) ou qui ne tolèrent pas ce traitement[3].

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

Cette édition contient des informations abrégées sur le produit.

Tremfya One-Press Pen

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

©Janssen-Cilag – CP-392624 – Approval date: 01-2024 – vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15- 17, 2340 Beerse

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

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

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

Ⓡ Remboursé à 80% Source : site du CNS

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

Une **gamme complète** adaptée à tous

COMPRIMÉ EFFERVESCENT

20 MIN²

- Soulage la douleur 2X plus vite¹
- Solubilité optimale⁴
- Goût agrume

COMPRIMÉ SEC

45 MIN²

- Développé pour une prise facile
- Comprimé fin et pelliculé

GRANULÉS EN SACHET

30-60 MIN³

- Nouveau goût fruits rouges
- Prise sans eau
- Facile à emporter

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés / DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 1000 mg de paracétamol. Excipients à effet notoire : contient 565 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol (E 420), 39 mg d'aspartame et 120 mg de benzoate de sodium (E 211). DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés contient 1000 mg de paracétamol. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet Paracétamol 1000 mg pour un sachet Excipients à effet notoire : un sachet contient 27 mg de benzoate de sodium (E211) et traces d'alcool benzylique. **FORME PHARMACEUTIQUE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés: comprimés blancs de forme elliptique gravés DAF 1g sur une face. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet : Granulés en sachet. Poudre blanche ou presque blanche à jaune pâle. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** DAFALGAN est indiqué chez les patients pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre. DAFALGAN INSTANT est indiqué pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre. **DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet** Ce médicament est INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS **pesant 50 kg ou plus** (âgés de plus de 15 ans). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Posologie Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. **Adultes et adolescents à partir de 50 kg:** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients. La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 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 ; **Interval 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 du paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux doses doit être d'au moins 8 heures. Mode d'administration Voie orale uniquement. Les granulés doivent être pris directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau. Ne pas mâcher les granulés. **CONTRE-INDICATIONS** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients ; DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ; DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient de l'aspartame (E 951), qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en 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 tissus sous-cutané** Rare : Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-oedème, urticaire, érythème, purpura ; Très rare : De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson. **Affections du rein et des voies urinaires** Très rare : Pyurie stérile (urine trouble) ; Fréquence indéterminée : Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Rare : Étourdissements, malaise. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Rare : Surdosage et intoxication. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet **Classe de système-organe Affections hématologiques et du système lymphatique** Très rare : Thrombocytopénie, Leucopénie, Neutropénie. **Affections du système immunitaire** Rare: Hypersensibilité[1]; Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique (dont hypotension)[1], Choc anaphylactique[1], Angioedème (oedème de Quincke)[1]. **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales** Fréquence indéterminée : Bronchospasme. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très rare : Acidose métabolique à trou anionique élevé, lorsque la flucloxacilline est associée au paracétamol[3]. **Affections gastro-intestinales** Rare: Douleur abdominale, Diarrhée. **Affections hépatobiliaires** Fréquence indéterminée : Augmentation des enzymes hépatiques. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare : Rash[1], Purpura[2], Urticaire[1], Erythème[1] ; Très rare : Réactions cutanées graves[1] ; Fréquence indéterminée : Eruption médicamenteuse fixe. [1]La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. [2]La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. [3]Expérience après commercialisation : généralement en présence de facteurs de risque. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA, 3 rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison, France. Représentant local : UPSA Belgium SA/NV, Boulevard Louis Schmidtlaan 87, 1040 Etterbeek, Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : 2004088358. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : 2004090031. DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets : 2022030068. **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. Qu'un comprimé à avaler de la gamme. * **2.** Délai moyen de perception de l'effet.* **3.** Pic plasmatique maximal.*
*Se référer au RCP du produit concerné.
4. Dossier d'AMM du produit DAFALGAN® FORTE 1g comprimé effervescent.

UPSA votre **partenaire de confiance**

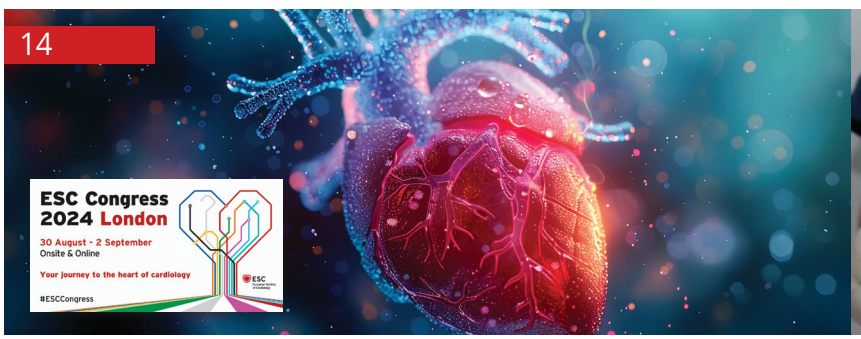
Sommaire

MEETING

- Hypersomnolence: la voie histaminique intracérébrale
- Le pitolisant (OZAWADE®): une alternative pour les patients SAHOS somnolents

FLASH

- Nouveau Secrétaire général chez IML
- Amvuttra sur la liste positive



CONGRESS

ESC Congress «Personalizing Cardiovascular Care»

- Les essentiels du congrès
- Une sélection parmi 38 nouvelles études cliniques
- Contrôle de l'hypertension artérielle
  Si trois antihypertenseurs échouent, pourquoi ne pas ajouter un quatrième?
- Traitement de l'hypertension artérielle
  Au coucher ou au lever?
- Syndromes coronariens chroniques. Quels changements dans les recommandations 2024?
- Amylose cardiaque à transthyrétine. Une nouvelle option avec le vutrisiran, un ARN interférent
- Traitement du post-infarctus aigu du myocarde non compliqué
- Quand les agonistes du GLP-1 font parler d'eux...
- Traitement de l'insuffisance cardiaque selon la FEVG. La finérénone change-t-elle la pratique quotidienne ?

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

URGENCES

Plongée dans l'organisation médicale des JO de Paris 2024

CAS CLINIQUE

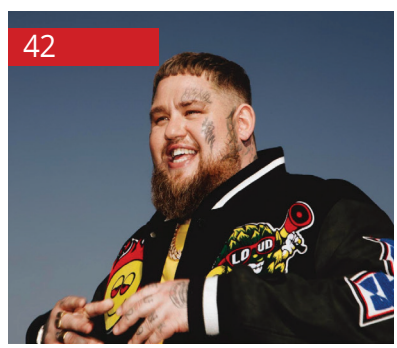
Ne touchez pas à mes affaires!
Le Syndrome de Diogène

RECHERCHE

Ce que votre voix dit de vos habitudes tabagiques

ÉVASION

Luxe et sérénité dans les pas des Ducs de Bourgogne



SORTIES

Rag'n'Bone Man,
patinoire de Kockelscheuer,
Caravan Palace

44

AGENDA

46

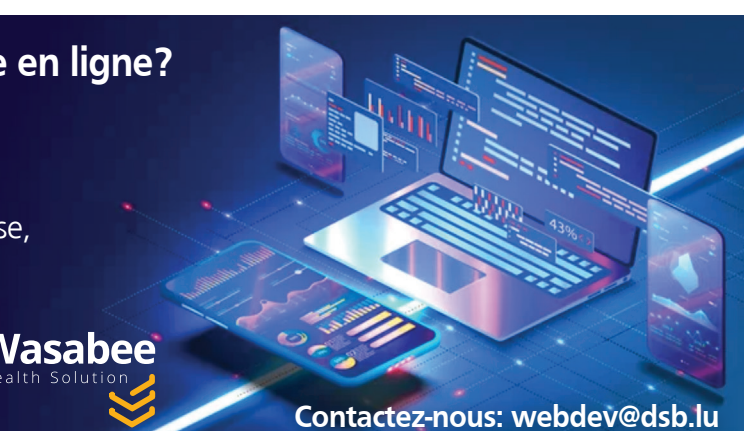
CARTOON

Votre site web? Votre présence en ligne?

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

Demandez une offre, maintenance incluse,
sans mauvaises surprises.

Semper Luxembourg · Letz be healthy · Wasabee Health Solution



Contactez-nous: webdev@dsb.lu

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 develop during treatment with enzalutamide. Concomitant use with other medicinal products Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations. Co-administration with warfarin and coumarin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5). Renal impairment Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. Severe hepatic impairment An increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution. The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. Recent cardiovascular disease The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months), New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ≥ 45%, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients. Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Xtandi. Use with chemotherapy The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5); however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded. 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'. **4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.6% 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 (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing**

MedDRA System organ class	Adverse reaction and frequency
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon: leucopenia, neutropenia Not known*: thrombocytopenia
Immune system disorders	Not known*: face oedema, tongue oedema, lip oedema, pharyngeal oedema
Psychiatric disorders	Common: anxiety Uncommon: visual hallucination
Nervous system disorders	Common: headache, memory impairment, amnesia, disturbance in attention, dysgeusia, restless legs syndrome, cognitive disorder Uncommon: seizure¥ Not known*: posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	Common: ischemic heart disease† Not known*: QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Very common: hot flush, hypertension
Gastrointestinal disorders	Not known*: nausea, vomiting, diarrhoea
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 SMQs 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 SMQs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial 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-CL-0403 (UPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (whereof 1.6% had a history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. *Ischemic Heart Disease* In randomised placebo-controlled clinical studies, ischemic heart disease occurred in 3.5% 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 ischemic heart disease event that led to death. In the EMBARK study, ischemic 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 ischemic heart disease event that led to death. *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. **België/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/ Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.fagg.be / www.afmps.be Afdeling Vigilantie / Division Vigilance Website/Site internet: www.eenbijwerkingmelden.be / www.notifierunefftetindesirable.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.guichet.lu/pharmacovigilance **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** Pharmacotherapeutic group: hormone antagonists and related agents, anti-androgens, ATC code: L02BB04. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/13/846/002 (film-coated tablet 40 mg) EU/1/13/846/003 (film-coated tablet 80 mg) **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT 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: Medialaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium

ADT=androgen deprivation therapy; BCR=biochemical recurrence; HSPC=hormone-sensitive prostate cancer; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC=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 ZYTIGA® - 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 Urol 2023;84(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.

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

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

astellas ONCOLOGY

Hypersomnolence: la voie histaminique intracérébrale

Il y a quelques semaines se tenait à Luxembourg, sous la houlette commune de la Société Luxembourgeoise de Neurologie et de la Société Luxembourgeoise de Pneumologie, une soirée scientifique sur un thème intéressant les deux spécialités, à savoir la prise en charge des hypersomnolences, et spécialement des patients - nombreux - souffrant du syndrome d'apnées du sommeil.

Comme l'a rappelé le Dr Marie-Françoise Vecchierini (neuropsychiatre spécialiste des pathologies du sommeil, Centre du sommeil et de la vigilance, Hôtel-Dieu de Paris), la somnolence est un symptôme aux causes multiples, dont le **SAOS** (syndrome d'apnées obstructives du sommeil), que l'on tend de plus en plus à dénommer **SAHOS** (syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil).

Les critères ont évolué depuis une bonne dizaine d'années et dans le concept d'hypersomnolence on distingue quatre grandes dimensions:

- le besoin de sommeil excessif,
- l'inertie du sommeil (trouble de passage du sommeil à la veille avec un niveau d'éveil insuffisant après le réveil),
- l'impossibilité de maintenir un niveau d'éveil correct (*drowsiness*), et enfin,
- la somnolescence caractérisée par l'intrusion d'épisodes de sommeil dans la veille (*sleepiness*).

C'est cette dernière qui amène la majorité des patients à la consultation, mais c'est aussi paradoxalement un trouble qui échappe souvent à la cognition du patient lui-même. Dans le SAHOS, cette somnolence est en effet un signe majeur, mais on sait que moins de la moitié des patients se plaignent de somnolence diurne subjective. En outre, il n'y a pas de relation entre la somnolence (évaluée par le score d'Epworth) et la sévérité du SAHOS.

Des raisons de s'en inquiéter

En revanche, il y a bien une relation entre la somnolence du SAHOS et le **risque cardiovasculaire**, le risque d'accident ou encore la qualité de vie. Sur le plan du risque cardiovasculaire, on peut parler d'une double peine: en effet, on sait que la somnolence altère le pronostic des accidents cardiovasculaires, mais aussi qu'elle augmente directement le risque cardiovasculaire. D'autre part, le SAHOS sextuple le **risque d'accident**, et la somnolence diurne excessive serait responsable d'un tiers des accidents mortels sur autoroute. Enfin, l'impact du SAHOS avec somnolence sur la **qualité de vie** est de mieux en mieux connu, avec des répercussions dans tous les domaines évalués. Au premier plan, évidemment: des problèmes au travail, et une augmentation du recours aux soins.

D'abord traiter le SAHOS

Comme l'a souligné le Dr Vecchierini, traiter la somnolence c'est d'abord traiter le SAHOS. Le traitement de choix de l'apnée du sommeil est la ventilation nocturne en pression positive continue (PPC). La PPC réduit le score d'Epworth chez les malades SAHOS. Et la somnolence est toujours significativement améliorée à 5 ans ($p<0.0001$) et cela, quelle que soit la sévérité initiale du SAHOS. Mais même chez les malades SAHOS traités, on peut parfois observer une somnolence résiduelle.

Somnolence résiduelle: 4,4%, 13%, ou davantage encore?

En 1996 déjà, une vaste étude montrait que, sur 4.129 sujets SAHOS traités par PPC, 4,4% des patients restaient somnolents. On sait que parmi les facteurs en cause, figure la mauvaise observance au traitement, et que le risque de somnolence résiduelle est en relation avec la gravité de la somnolence diurne avant instauration de la PPP. Dans certaines études, on retrouve néanmoins 13% de somnolence résiduelle.

Les mécanismes de la **somnolence résiduelle** du SAHOS feraient intervenir les alternances hypoxie-réoxygénation, à l'origine de lésions hypoxiques du système d'éveil, en relation avec des altérations du microbiome, une activation inflammatoire, et un stress oxydatif, mais aussi une baisse et un déplacement du rythme de sécrétion de la mélatonine.

Quelles recommandations face à une somnolence persistante?

En France, la SFRMS (Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil) et la Société de Pneumologie de Langue Française ont émis des recommandations pour le bilan et la prise en charge de la somnolence résiduelle dans le SAHOS.

Le pitolisant (OZAWADE®): une alternative pour les patients SAHOS somnolents

C'est le Dr Christian Causse, des laboratoires Bioprojet, qui a pris le relais pour présenter aux confrères luxembourgeois le pitolisant, premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique que l'on connaît pourtant depuis un certain nombre d'années.

Ces recommandations sortent du cadre du présent article, mais on retiendra l'importance de:

- confirmer le diagnostic et la sévérité de la somnolence, en la différenciant de la fatigue et de l'apathie;
- rechercher la ou les causes de persistance de la somnolence, notamment la qualité du traitement par PPC et son observance;
- rechercher les autres causes en cas de SAHOS bien traité par PPC (dépression, privation de sommeil, hypersomnie centrale, causes iatrogènes, autres causes médicales).

Enfin, **deux molécules «éveillantes»** sont disponibles, la dernière en date étant le pitolisant (OZAWADE®), qui peut être envisagé chez les patients présentant une somnolence diurne résiduelle, chez le patient à faible risque cardiovasculaire tout comme chez le patient à haut risque cardiovasculaire.[1]
Selon l'avis de la commission de transparence de la HAS[2] sur OZAWADE®, le pitolisant est un *traitement médicamenteux de première intention chez les patients présentant un SAHOS modéré à sévère et étant soit observants à un traitement primaire tel que la PPC et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante, soit intolérants à ce traitement.* ■

Le pitolisant est en effet connu (sous le nom de spécialité Wakix®) depuis 2007 avec le statut de médicament orphelin dans une maladie rare (la narcolepsie), où la molécule répondait à un unmet medical need en apportant un bénéfice clinique à des traitements existants. Il a ensuite été enregistré par l'EMA dans cette même indication en 2016 chez l'adulte, et en 2023 chez les enfants de plus de 6 ans. C'est donc une molécule déjà bien connue qui a été approuvée dans le SAHOS depuis 2021.

Mode d'action

Le pitolisant est un puissant antagoniste du récepteur H3 de l'histamine, qui fait partie du système histaminergique intracérébral. Au sein de ce système histaminergique intracérébral, l'histamine intervient dans l'éveil, la motricité, l'apprentissage et la mémoire. Présent sur le neurone histaminergique présynaptique, le récepteur H3 (H3R) freine la synthèse et la libération de l'histamine au niveau de la synapse. En bloquant le H3R, le pitolisant augmente donc la libération d'histamine, ce qui augmente l'éveil et la vigilance et diminue la somnolence.

Etudes HAROSA I et HAROSA II

Le pitolisant a été étudié dans deux importantes études randomisées chez des patients SAHOS: l'étude HAROSA I[3] chez des patients présentant une somnolence diurne excessive malgré un traitement par PPC, et l'étude HAROSA II[4] chez des patients SAHOS refusant le traitement par PPC.
L'analyse poolée de ces deux études a montré chez les patients traités par pitolisant, par rapport au groupe placebo:

- une amélioration significative de l'éveil et une diminution de la somnolence;
- une amélioration significative de la fatigue et de l'impression clinique globale;
- et sans aucune altération des paramètres de sécurité cardiaque clinique ou du QT.

Données clés

Le pitolisant (OZAWADE®) est un puissant agent éveillant bien toléré:

- actif sur le système histaminergique;
- sans effet sur les paramètres cardiovasculaires;
- sans effet addictif.

Le pitolisant:

- s'appuie sur plus de 13 années d'expérience clinique;
- a été prescrit à plus de 12.000 patients. ■

Dr R. Dehesbaye
pour Semper Luxembourg
d'après les présentations
du Dr Marie-Françoise Vecchierini
et du Dr Christian Causse

Références:
1. Craig et al., 2022
2. Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé, 19 janvier 2022.3.
3. JL Pépin et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA patients Adhering to CPAP: a Randomized Trial. CHEST 2021; 159(4):1598-1609
4. Y Dauvilliers et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 9, pp 1135–1145, May 1, 2020

Nouveau Secrétaire général chez IML

Le 9 septembre, Romain Labé a pris ses fonctions en tant que Secrétaire général d'IML - Innovative Medicines for Luxembourg. Pour IML, Romain Labé est un scientifique qui apporte avec lui une solide expertise, avec un PhD en pharmacie industrielle et un MSc in Management de l'EM Lyon.

Mais Romain Labé est aussi un homme de terrain, avec une riche expérience dans la gestion des chaînes d'approvisionnement pharmaceutiques. Il a notamment dirigé des projets stratégiques pendant la pandémie, comme la production locale de masques chirurgicaux et FFP2 *«Made in Luxembourg»* et la contribution au programme national du *Large Scale Testing*.
Dans ses nouvelles fonctions, Romain aura à cœur de renforcer les partenariats avec les autorités de santé et l'écosystème public et privé, pour améliorer l'accès des patients aux thérapies les plus avancées.

Les mots de Reginald Decraene, Président d'IML et General Manager de Pfizer Luxembourg, sont d'ailleurs éloquents: *«Avec Romain à la barre, nous sommes confiants dans sa capacité à défendre l'accès à des traitements de pointe pour les patients et à faire avancer l'innovation pharmaceutique au Luxembourg.»*

Semper Luxembourg, qui défend depuis 16 ans l'innovation pharmaceutique au Luxembourg, lui souhaite beaucoup de succès dans ses nouvelles missions! *Stay tuned* pour une prochaine interview du nouveau Secrétaire général.

En attendant, Romain Labé nous confie avec enthousiasme:

«Je suis ravi de rejoindre IML - Innovative Medicines for Luxembourg en tant que Secrétaire général. J'ai hâte de travailler en étroite collaboration avec les acteurs clés, tant publics que privés, pour promouvoir l'innovation pharmaceutique et améliorer l'accès des patients aux thérapies les plus avancées.

Ensemble, nous continuerons à renforcer l'écosystème de santé au Luxembourg et à positionner le pays comme un leader en matière d'innovation thérapeutique.» ■

Amvuttra sur la liste positive

Amvuttra (vutrisiran, laboratoires Alnylam) est repris sur la liste positive depuis le 1er septembre. Amvuttra 25 mg est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

Le vutrisiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, stabilisé chimiquement, qui cible spécifiquement les ARN messagers (ARNm) mutés et sauvages de la transthyrétine (TTR) et qui est lié de manière covalente à un ligand contenant trois résidus de N-acétylgalactosamine (GalNAc) permettant de délivrer le pARNi aux hépatocytes. Grâce à un processus naturel appelé interférence par ARN (ARNi), le vutrisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie, ce qui entraîne une diminution des taux sériques de protéine TTR mutée et sauvage. L'efficacité d'Amvuttra a notamment été évaluée dans une étude clinique internationale, randomisée et en ouvert (HELIOS-A) chez des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie.

Disponible en solution injectable en seringue préremplie, Amvuttra 25 mg est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. Le traitement doit être démarré le plus tôt possible après l'apparition de la maladie afin d'empêcher le développement d'une invalidité. La posologie recommandée d'Amvuttra est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois. ■

Source: Résumé des caractéristiques du produit

QUAND LA CONNEXION EST PARFAITE

Dragana V.
Cheffe d'entreprise
IMP PRO SARL

Isaelle Lopes Santos
Commerciale
Tango

TANGO VOUS FACILITE LA VIE !

- Un expert vous est dédié
- Déplacement selon vos disponibilités
- Offres adaptées à vos besoins

INTERNET CENTRALE MOBILE

tango

Sommaire

Les essentiels du congrès 15

Contrôle de l'hypertension artérielle
Si trois antihypertenseurs échouent, pourquoi ne pas ajouter un quatrième? 16

Traitement de l'hypertension artérielle
Au coucher ou au lever? 18

Syndromes coronariens chroniques
Changements dans les recommandations 2024 19

Amylose cardiaque à transthyrétine
Une nouvelle option avec le vutrisiran 20

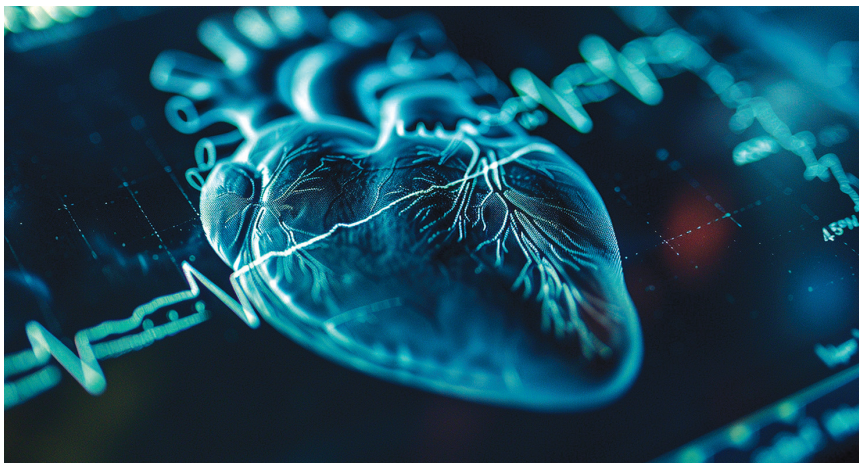
Traitement du post-infarctus aigu du myocarde non compliqué
Poursuivre ou arrêter les bêtabloquants 22

Quand les agonistes du GLP-1 font parler d'eux… 23

Traitement de l'insuffisance cardiaque selon la FEVG
La finérénone change-t-elle la pratique quotidienne ? 24

ESC Congress 2024 London
«Personalizing Cardiovascular Care»

C'est le slogan choisi par les organisateurs pour caractériser ce congrès 2024 de la *European Society of Cardiology* qui vient de se tenir à Londres. Un congrès qui aura battu quelques records, dont le premier et non le moindre est la participation avec 31.800 acteurs de la santé cardiovasculaire issus de 171 pays pour écouter les sessions plénières, mais aussi les résultats de 38 nouvelles études cliniques, 26 sessions en Late Breaking et découvrir les 4.451 abstracts présentés par 3.700 participants. Pour le Pr John McMurray (Londres), «le fait marquant de ce congrès est qu'en dépit de l'appellation «Société européenne», 50% des abstracts soumis viennent de pays hors Europe, Chine, États-Unis, Japon, Corée du Sud et Australie. C'est l'illustration du caractère international de ce congrès et de l'espace qu'il ouvre à tous ceux qui veulent échanger, collaborer, apprendre et promouvoir la spécialité. Pour tous ceux qui ne pouvaient être présents à Londres ou derrière leur écran, les organisateurs mettent à disposition des membres FESC et ESC la majorité des communications et posters présentés sur la plateforme ESC 365, pour une durée d'au moins 1 an…



Les essentiels du congrès

Quatre incontournables recommandations cliniques actualisées[1]

- **La fibrillation auriculaire**, avec le concept ABC remplacé par AF-CARE (Co-morbidité, Anticoagulation, Réduction des symptômes, Évaluation/Réévaluation) et le CHADSVASC remplacé par le CHADSVA, mettant aussi en évidence l'importance d'une prise en charge holistique en considérant les caractéristiques du patient, ses co-morbidités, ses traitements, etc.
- **L'hypertension artérielle** avec de nouvelles cibles tensionnelles en consultation (120-129 mmHg et 70-79 mmHg) et par MAPA, associées à la notion de risques cardiovasculaires liés à une insuffisance cardiaque ou rénale, un diabète, etc., un bilan OMS qui reste d'actualité, un traitement par paliers d'une monothérapie à une triple thérapie.
- **Les maladies artérielles périphériques et les maladies aortiques**, avec de nouvelles méthodes de diagnostic, le recours au Doppler pour la sténose carotidienne, la mesure du niveau de sténose, l'emploi de l'algorithme ADD-RS en cas de syndrome aortique aigu, le recours à un dépistage génétique approfondi (3 générations) face à un anévrysme ou une dissection de l'aorte thoracique et en matière de traitement, les indications et posologies des antithrombotiques.
- **Le syndrome coronarien chronique** avec une approche step-by-step, l'apparition d'un score de probabilité clinique ajusté pour les facteurs de risque cardiovasculaires, la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire, des traitements médicamenteux revisités (hypolipémiants, analogue des GLP-1, antithrombotiques), le recours à l'imagerie endocoronaire par IVUS ou OCT et à la chirurgie avec en alternative l'angioplastie pour une lésion du tronc commun avec un score SYNTAX ≤ 22. ■

Référence:
1. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines

Une sélection parmi 38 nouvelles études cliniques

Dans les valvulopathies, l'étude RESHAPE-HF2 sur l'insuffisance mitrale qui montre que le traitement percutané (MitraClip) plus un traitement médical diminuent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement médical seul.

Dans les amyloses cardiaques à transthyrétine (TTR), l'étude HELIOS-B qui montre le bénéfice du vutrisiran pour la réduction de la mortalité de toutes causes et des récidives d'événements cardiovasculaires.

Dans l'insuffisance cardiaque (FEVG modérément réduite/préservée), l'étude FINEARTS-HF qui montre le bénéfice de la finérénone, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes non stéroïdiens pour réduire la mortalité de toutes causes et les événements cardiovasculaires/rénaux chez des patients à haut risque.

Dans l'hypertension artérielle, 2 nouvelles études, BedMed et BedMed-FRAIL et une méta-analyse ne montrent pas de bénéfice à la prise d'un antihypertenseur au coucher.

Dans la fibrillation auriculaire, l'étude ARTESiA sur les facteurs prédictifs de progression de la FA infraclinique suggère d'anticoaguler les patients pour réduire les événements thromboemboliques.

Dans le post-infarctus du myocarde non compliqué (FEVG ≥ 50%), l'étude ABYSS montre que l'arrêt des bêta-bloquants n'est pas non inférieur à leur poursuite sur base des événements cardiovasculaires et par contre majore la TA et les hospitalisations de cause cardiovasculaire.

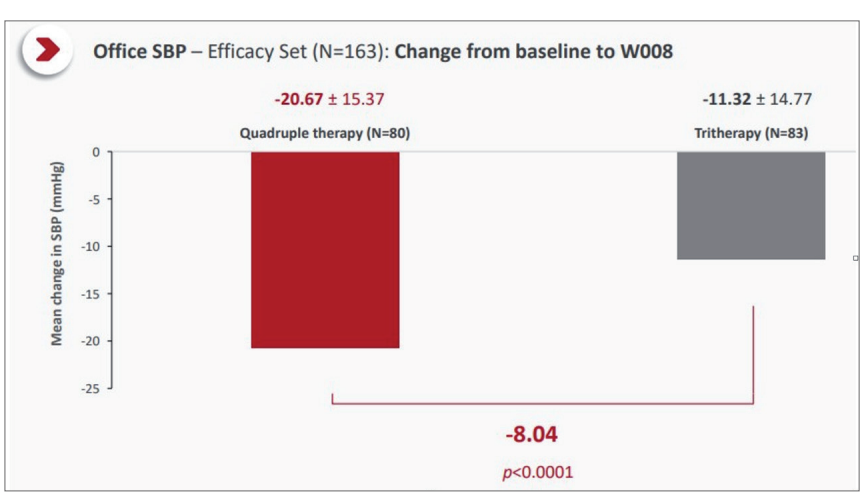
Pour le Pr McMurray, *«le point remarquable est que la plupart des résultats de ces études changent notre pratique quotidienne et il nous incombe maintenant à tous de les transposer en vie réelle»*. ■

Contrôle de l'hypertension artérielle
Si trois antihypertenseurs échouent, pourquoi ne pas ajouter un quatrième?

C'est la question que pose le Pr Stefano Taddei (Italie) qui affirme qu'une association de quatre antihypertenseurs dans une seule pilule peut être utile pour traiter les hypertensions résistantes ou réfractaires. Ces patients résistants sont souvent sous un schéma à trois antihypertenseurs, incluant un diurétique, un inhibiteur du système rénine/angiotensine et un antagoniste calcique qui ne suffisent pas à contrôler leur hypertension. La raison principale est l'adhérence qui diminue avec le nombre de pilules prescrites. L'ajout d'un 4e antihypertenseur, en l'occurrence un bêta-bloquant (BB), se justifie d'autant plus que les recommandations ESC-ESH 2023 ajoutent les MRA au traitement de base ou, en alternative, un BB comme le bisoprolol. Que nous enseigne l'étude QUADRO[1] qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une quadrithérapie?

La 4D supérieure à la 3D

L'étude QUADRO[1] a inclus des patients avec une hypertension résistante, recevant un traitement optimal à base de périndopril (10 mg), indapamide (2,5 mg) et amlodipine (5 ou 10 mg). Les patients adhérents (90%) avec une PAS ≥ 140 mmHg en consultation et ≥ 130 mmHg sur 24 heures, ont été randomisés après 8 semaines de traitement pour continuer la triple thérapie (3D) ou recevoir en plus le bisoprolol 5 mg (4D) pendant 8 semaines. Les 183 patients avaient un âge moyen de 57 ans, 47% étaient des femmes et la TA moyenne en consultation était de 150/90 mmHg. À 8 semaines, la PAS moyenne en consultation en position assise (critère principal) est réduite de 20,67 mmHg sous 4D versus 11,32 mmHg sous 3D. La différence ajustée (- 8 mmHg) entre les deux groupes est clairement en faveur de la quadrithérapie ($p < 0,0001$). La PAS en ambulatoire sur 24 heures (critère secondaire) est aussi réduite de 14,09 mmHg sous 4D vs 6,97 mmHg sous 3D soit une différence de 7,53 mmHg ($p < 0,0001$). En finale, 66,3% des patients ont une TA contrôlée sous 4D en consultation vs 42,7% sous 3D (51% vs 20,7% en ambulatoire). En termes de sécurité d'emploi, les taux d'effets secondaires sont comparables dans les 2 groupes.



Quatre en une pilule pour une meilleure adhérence

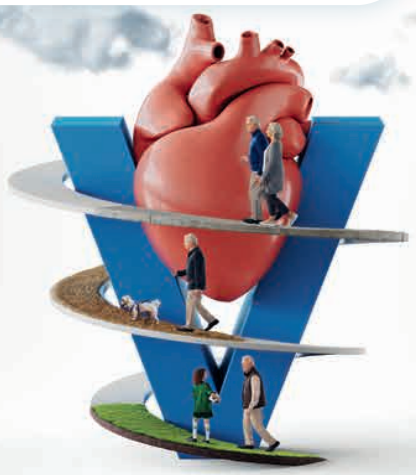
Pour le Pr Taddei, *«cette étude est robuste par le type de patients inclus, mais aussi par les méthodes utilisées pour mesurer la PA (en consultation, au domicile et en ambulatoire) avec des outils électroniques facilitant la transmission automatique des résultats vers une banque de données. Elle montre qu'une quadrithérapie permet un contrôle tensionnel plus efficace qu'une triple thérapie chez des patients avec des hypertensions résistantes, quelle que soit la manière de prendre la tension. La possibilité d'avoir ces 4 antihypertenseurs en une seule pilule devrait favoriser l'adhérence».* ■

Référence:
1. Taddei ESC 2024.https://esc365.escardio.org/presentation/290232?query=Taddei

Vyndaqel® (tafamidis) 61 mg capsules

TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY (ATTR-CM): AN UNDERDIAGNOSED CAUSE OF HEART FAILURE[1,2]

Vyndaqel® 61mg Hospital use only



Oral once-daily VYNDAQEL*

the only ATTR-CM therapy with proven survival[3,4]

Significant reductions in the risk of†,‡,§,ǁ:

All-cause mortality[3]: **30%** — NNT 7.5[5]

CV-related hospitalizations: **32%** — NNT = 4[5]

Learn more about 5 years of clinical data at https://www.pfizerpro.be

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

VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg is is indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). [4]

†Primary analysis determined by the Finkelstein-Schoenfeld method, a hierarchical combination of both components, prioritizing all-cause mortality.[3]

‡Heart transplantation, combined heart and liver transplantation, and cardiac mechanical assist device implantation were treated as equivalent to death in this analysis.[3]

§Analysis not adjusted for multiplicity.[3]

ǁThe components of the primary analysis, all-cause mortality and CV-related hospitalizations, were evaluated individually. All-cause mortality was analyzed with the use of a Cox proportional hazards model, with treatment and the stratification factors treated as covariates. The CV-related hospitalization analysis was based on a Poisson regression model with treatment, transthyretin (TTR) status (hereditary and wild-type), New York Heart Association (NYHA) baseline class (NYHA classes I and II combined versus NYHA class III), treatment-by-TTR genotype interaction, and treatment-by-NYHA baseline classification interaction terms as factors.[3]

ATTR-ACT=Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial; CV=cardiovascular.

References: 1. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail.* 2019;7(8):709-716. **2.** Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):161-172. **3.** Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-1016. **4.** VYNDAQEL [summary of product characteristics]. Bruxelles, Belgium: Pfizer Europe MA EEIG. **5.** Maurer MS, Mann DL. The tafamidis drug development program: a translational triumph. JACC Basic Transl Sci. 2018;3(6):871-873. doi:10.1016/j.jacbts.2018.10.001

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

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Vyndaqel 61 mg soft capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis. Excipient with known effect: Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E 420). **PHARMACEUTICAL FORM:** Soft capsule. Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with "VYN 61" in white. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** Vyndaqel is indicated for the treatment of wild type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). **Posology and method of administration:** Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wild type or hereditary. Posology: The recommended dose is one capsule of Vyndaqel 61 mg (tafamidis) orally once daily. Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. Vyndaqel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV. If vomiting occurs after dosing, and the intact Vyndaqel capsule is identified, then an additional dose of Vyndaqel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of dosing the next day as usual. Special populations: *Elderly:* No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years). *Hepatic and renal impairment:* No dosage adjustment is required for patients with renal or mild and moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis has not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended. *Paediatric population:* There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population. Method of administration: Oral use. The soft capsules should be swallowed whole and not crushed or cut. Vyndaqel may be taken with or without food. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. **Special warnings and precautions for use:** Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking tafamidis and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis. Tafamidis should be added to the standard of care for the treatment of patients with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis in organ transplantation, tafamidis should be discontinued in patients who undergo organ transplantation. Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction" and "Undesirable effects"). This medicinal product contains no more than 44 mg sorbitol in each capsule. Sorbitol is a source of fructose. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. *In vitro* tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) at the 61 mg/day tafamidis dose with IC50=1.16 µM and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib). In a clinical study in healthy participants, the exposure of the BCRP substrate rosuvastatin increased approximately 2-fold following multiple doses of 61 mg tafamidis daily dosing. Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with IC50=2.9 µM and IC50=2.36 µM, respectively, and may cause drug drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal anti inflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Based on *in vitro* data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1.25 for the tafamidis 61 mg dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions. No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis. Laboratory test abnormality: Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from TTR due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebo controlled trial in patients diagnosed with ATTR-CM. The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo. The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence [8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established. Safety data for 61 mg tafamidis are available from an open-label long-term follow-up study. List of adverse reactions: Adverse events are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Frequently (≥1/100). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The adverse events in the list below are from cumulative clinical data in ATTR-CM participants. **Gastrointestinal disorders:** Common: Diarrhoea. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Rash, Pruritus. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, PO Box 97, B-1000 Brussels Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/11/717/003 - EU/1/11/717/004. **DELIVERY:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 08/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

© 2024 Pfizer Inc. All rights reserved.

Pfizer Rare Disease

Traitement de l'hypertension artérielle
Au coucher ou au lever?

Quel est le meilleur moment pour prendre un médicament antihypertenseur? La question est importante par son impact en termes de prévention cardiovasculaire. Des études antérieures ont tenté de répondre, mais les résultats sont contradictoires. D'où ces 2 nouvelles études pragmatiques, BedMed dans une population générale et BedMed-FRAIL chez des patients âgés fragiles, conçues dans l'espoir de clore le débat d'autant plus que les données ont été reprises dans une méta-analyse regroupant les 2 études BedMed et 3 autres études antérieures pour un total de 46.606 patients… qui suggère que les investigateurs ont décidément mis toutes les chances de leur côté pour arriver à une conclusion définitive.

La stratégie de prise d'un antihypertenseur au coucher repose sur le constat qu'une augmentation de la TA nocturne ou matinale est associée à des événements cardiovasculaires majeurs. La réduire par la prise d'un antihypertenseur au coucher pourrait diminuer le risque cardiovasculaire, une hypothèse explorée et confirmée dans les études MAPEC en 2010 (-61% de MACE) et HYGIA en 2019 (-45% de MACE), mais malheureusement infirmée dans l'étude TIME en 2022 ne montrant aucune différence significative entre une prise au coucher et une prise au lever pour les hospitalisations pour infarctus du myocarde non fatal ou AVC ou décès d'origine cardiovasculaire (suivi médian de 5,2 années). Mais l'étude TIME n'était pas pour autant exempte de critiques au même titre que HYGIA. C'est dans ce contexte qu'arrivent ces 2 nouvelles études très complémentaires assorties d'une méta-analyse.

BedMed en médecine générale

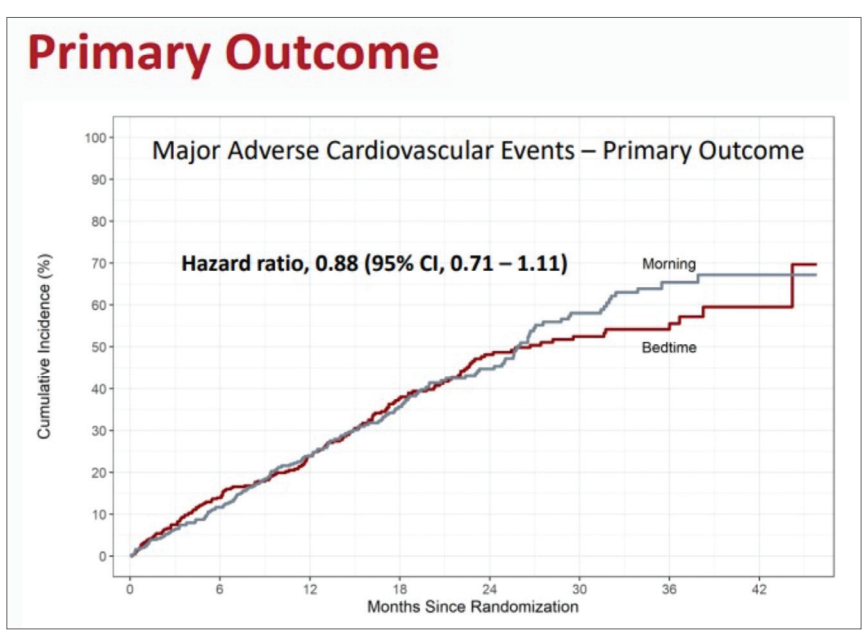
L'étude[1] BedMed a inclus 3.357 patients (âge médian: 67 ans) suivis en médecine générale, randomisés pour prendre leur traitement le soir ou le matin, avec pour critère primaire les MACE (événements cardiovasculaires majeurs) dont la mortalité de toutes causes, un AVC, un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque et les hospitalisations/recours aux urgences. Avec un suivi médian de 4,6 ans, le critère primaire est rencontré chez 9,7% des patients du soir versus 10,3% des patients du matin (HR = 0,96, p = 0,70). Aucune différence n'était constatée sur les items du critère primaire pris isolément ni sur un critère de sécurité évaluant les événements liés à une hypotension orthostatique (fractures non vertébrales, chutes, syncopes…), liés à la vision (glaucome) ou cognitifs (démence…).

BedMed-FRAIL en institutions

L'étude1 BedMed-FRAIL a inclus 776 patients (âge médian: 88 ans) résidents en unités de soins. Avec un suivi médian de 415 jours, le critère primaire (MACE) est rencontré chez 40,6% des patients du soir vs 41,9% des patients du matin (HR = 0,88, p = 0,28). Pour les critères secondaires et de sécurité, aucune différence n'est observée hormis pour les hospitalisations de toutes causes non planifiées et les visites aux urgences plus en faveur d'une prise au coucher (HR = 0,74, p = 0,02).

Une méta-analyse de 5 études

La méta-analyse[2] a inclus les résultats de BedMed et BedMed-FRAIL, TIME, HYGIA et MAPEC (46.606 patients), considérant que les trois premières sont celles à moindre risque d'artefacts en utilisant l'outil COCHRANE Risk-of-BIAS 2 (RoB 2) et que les études



HYGIA et MAPEC sont à risque. Ni la survenue d'événements cardiovasculaires ni la mortalité de toutes causes ne dépendent d'une prise le soir ou le matin. Les critères secondaires ne sont pas non plus affectés. Une analyse bayésienne estime à 25% la probabilité de réduire de plus de 20% le risque cardiovasculaire avec une prise au coucher.

Le concept de chronothérapie mis à mal

Pour le Pr Garrison (Canada), *«nous n'observons pas de différences significatives en termes de MACE pour le moment de la prise autant dans la population générale que dans une population de patients très âgés généralement exclus des essais cliniques. De ce fait, nous devons conseiller à nos patients de prendre leur médicament au moment qu'ils préfèrent et où ils sont le moins susceptibles de l'oublier, en association avec d'autres par exemple».* ■

Référence:
1. Garrison S. ESC 2024.https://esc365.escardio.org/presentation/290223?query=BedMed
2. Turgeon R. ESC2024.https://esc365.escardio.org/presentation/290227?query=TURGEON

Syndromes coronariens chroniques
Quels changements dans les recommandations 2024?

Parmi les nouvelles recommandations à relater, le choix s'est porté sur la recommandation relative au syndrome coronarien chronique présentée dans une session codirigée par les Prs Christiaan Vrints (Belgique) et Felicita Andreotti (Italie). Le document comporte pas moins de 93 pages et 31 tableaux de recommandations[1]. Un résumé trop résumé des nouveautés et pour les férus de la question, une app est évidemment disponible…

Le terme syndrome coronarien chronique (CCS) a été pour la première fois introduit dans les recommandations 2019, mais sur la base de nouveaux concepts pathophysiologiques, une définition plus adéquate a été rédigée. Pour le Pr Vrints, *«nous devons aujourd'hui nous éloigner du simple concept d'une ischémie myocardique inductible causée par une sténose due à une athérosclérose focalisée sur une artère coronaire de grande ou de moyenne taille. Aujourd'hui, un modèle dynamique plus complexe englobe toutes les anomalies structurelles et fonctionnelles dans les compartiments macro et microvasculaires de l'arbre coronaire».*

Une prise en charge en 4 étapes

Les recommandations 2024 proposent une prise en charge par étape du patient avec un CCS suspecté. L'étape 1 est une évaluation clinique générale pour détecter des signes et symptômes résultant de causes non cardiaques de douleurs thoraciques et exclure un syndrome coronaire aigu. L'étape 2 est un examen réalisé par un spécialiste incluant une échocardiographie au repos pour exclure une dysfonction ventriculaire gauche et une valvulopathie. Le *«Risk Factor-weighted Clinical Likelihood model»* doit être utilisé pour estimer le risque de maladie coronaire épicardique obstructive. L'étape 3 consiste à effectuer des examens utiles au diagnostic de CCS et déterminer le risque d'événements futurs. L'angiographie coronaire par TDM est recommandée pour un diagnostic de coronaropathie obstructive et pour estimer le risque de MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) chez des patients avec une CCS suspectée et une probabilité de CAD obstructive faible à modérée (> 5% - 50%). Chez les patients avec une probabilité > 15%-85%, une nouvelle recommandation de classe I est publiée sur l'usage de l'échocardiographie de stress et de l'IRM cardiaque de perfusion si disponible. L'étape 4 inclut des modifications de style de vie et des facteurs de risque en complément de médicaments susceptibles de modifier la maladie. Une revascularisation coronaire est indiquée si les symptômes sont réfractaires au traitement médicamenteux ou si le risque de coronaropathie obstructive est élevé.

Traitements médicamenteux et ANOCA/INOCA

Le traitement médicamenteux du CCS comporte maintenant l'acide bempédoïque ± statines et l'ézétimibe en cas de dyslipidémie, la colchicine et un analogue des GLP-1 en cas de BMI >27. Un chapitre des guidelines est consacré aux ANOCA (*Angina with Non Obstructive Coronary Arteries*) et aux INOCA (*Ischemia with Non Obstructive Coronary Arteries*) et aux taux de MACE associés. La recommandation est que chez les patients symptomatiques avec des ANOCA/INOCA suspectés qui ne répondent pas à un traitement médicamenteux bien conduit, une coronarographie doit être pratiquée pour déterminer l'endotype sous-jacent et guider un traitement médical approprié. Pour la première fois, les guidelines mettent l'accent sur l'imagerie endocoronaire par IVUS ou OCT, indispensable pour guider les interventions sur les lésions coronariennes complexes. ■

Référence:
1. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes

Amylose cardiaque à transthyrétine

Une nouvelle option avec le vutrisiran, un ARN interférent

L'étude HELIOS-B montre tout le bénéfice du vutrisiran, un ARN interférent chez des patients qui présentent une amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire ou wild-type. Le résultat le plus marquant est la réduction significative de la mortalité de toutes causes et des événements cardiovasculaires à 36 mois, sans majoration des effets secondaires en comparaison au placebo. Pour le Pr Marianna Fontana (Londres), le vutrisiran a le potentiel pour devenir un nouveau standard de soins. Les résultats ont été présentés à l'ESC[1] et simultanément publiés dans le NEJM[2].

L'amylose liée à la transthyrétine (TTR) est héréditaire en lien avec un variant génétique ou de type sauvage sans mutation de la TTR. On estime aujourd'hui que près de 20% des patients avec une insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection préservée et 16% avec un rétrécissement aortique serré ont un diagnostic d'amylose cardiaque à TTR. Elle affecte sévèrement la qualité de vie, augmente les hospitalisations et réduit la survie. Le pronostic s'est notablement amélioré grâce à un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge de l'IC, grâce aussi à l'arrivée du tafamidis puis de l'acoramidis qui stabilise la TTR, associé à un diurétique et un inhibiteur du SGLT2. Aujourd'hui apparaît un traitement innovant avec un ARN interférent, le vutrisiran (VTR) qui bloque la synthèse hépatique de TTR et limite les dépôts amyloïdes. Son indication était la polyneuropathie associée à l'amylose à TTR, mais de nouvelles données ont suggéré qu'il pouvait aussi être efficace dans les atteintes cardiaques liées à la TTR[3].

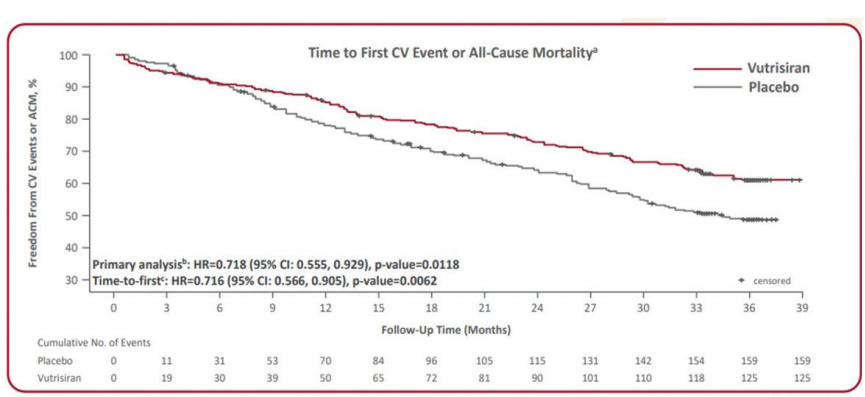
Amélioration de la survie et de la qualité de vie

L'étude HELIOS-B est une phase III multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo, qui a inclus 655 patients avec un diagnostic d'amylose cardiaque à TTR génétique ou sauvage (90% des patients) objectivée par histologie ou imagerie, une épaisseur septale > 12 mm, au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) ou des signes cliniques d'IC. Le VTR était administré à la dose de 25 mg SC 1× tous les 3 mois jusqu'à 36 mois. Le traitement par tafamidis (40% des patients) pouvait être poursuivi. Les résultats montrent que le VTR rencontre le critère primaire (HR = 0,72, p = 0,01), un composite de la mortalité de toutes causes et récidives d'événements cardiovasculaires (hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou une consultation en urgence pour IC), avec un risque relatif réduit de 28% dans l'ensemble de la population et 33% chez des patients uniquement sous VTR (HR = 0,67, p = 0,16). Les critères secondaires sont également rencontrés avec une réduction de 35% du risque de mortalité de toutes causes à 42 mois (HR = 0,65, p = 0,01) sur l'ensemble de la population, une amélioration du test de marche en 6′ (p < 0,001) et du score de qualité de vie selon le questionnaire KCCQ (p < 0,001). La classe NYHA est stable ou améliorée sous VTR. Le bénéfice s'observe dans tous les sous-groupes spécifiés notamment pour l'âge (< 75 ans ou ≥ 75 ans) et le taux de NT-proBNP (≤ 2000 ou > 2000 ng/l). Sur le plan de la sécurité d'emploi, les pourcentages d'effets secondaires et d'effets secondaires sévères ne diffèrent pas significativement entre les 2 groupes (49% sous VTR vs 59% sous placebo).

Un nouveau standard de traitement

Pour le Pr Fontana, *«nous avons avec cet ARN interférent un nouveau traitement efficace et bien toléré qui réduit la mortalité dans une population de patients très représentative de ce que nous voyons dans notre pratique quotidienne. Le bénéfice est observé indépendamment de la prise concomitante de tafamidis avec une tendance à un bénéfice additionnel chez les patients sous tafamidis».* Ces données font potentiellement du VTR un nouveau standard de traitement chez les patients nouvellement diagnostiqués et ceux qui progressent sous traitement de stabilisation. Il reste à attendre des études randomisées pour savoir si une bithérapie est préférable ou non à une monothérapie par VTR. ■

Références:
1. Fontana M, et al. ESC 2024.https://esc365.escardio.org/presentation/290203?resource=video
2. Fontana M, et al. N Engl J Med. 2024 Aug 30. doi: 10.1056/NEJMoa2409134



Relaxine

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

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

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

RÉSUME ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT :** Relaxine, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Extrait hydroalcoolique (36.3 % V/V) séché de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) (2.25 – 3.6:1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimés pelliculés. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** : Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. **Population pédiatrique** : Relaxine ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration. Voie orale. **4.3. Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du **lactose**, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. Population pédiatrique : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. Etudes d'interaction : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse et Allaitement : On ne dispose pas de données suffisantes pour garantir une sécurité absolue pendant la grossesse ou l'allaitement. Fertilité : Sans objet. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Relaxine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut aussi provoquer une certaine somnolence pendant la journée. Si cet effet se manifeste, ne pas conduire de voiture ni manipuler des machines dangereuses. **4.8. Effets indésirables :** Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03 - 1210 BRUXELLES. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be et e-mail: adr@afmps.be . **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpv@chru-nancy.fr ; Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 ; Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg.pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615. **4.9. Surdosage :** Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique** : Données non fournies. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients :** Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités** : Sans objet. **6.3. Durée de conservation :** 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons), 30 et 60 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). **6.6. Précautions particulières d'élimination :** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : info@trenker.be **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE AU LUXEMBOUR :** 1997120903. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. MODE DE DÉLIVRANCE :** Délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

1. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis L.*) improves sleep quality in man. Pharmacol Biochem Behav 1982;17: 65-71.
2. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. Pharmacopsychiatry 2000;33:47-53.
3. Reynaert C, Janne P, Van Moffaert M. Intérêt de la Relaxine dans les indications d'anxiété et de troubles du sommeil: Une étude ouverte prospective dans le cadre de la médecine générale. Université Catholique de Louvain et Université Gent (1994).

©Trenker_2024-01-30

Passion for family health | Trenker laboratoires

Traitement du post-infarctus aigu du myocarde non compliqué

Poursuivre ou arrêter les bêtabloquants, that's the question!

Les bêtabloquants (BB) sont aujourd'hui un des piliers du traitement médicamenteux du post-infarctus aigu du myocarde. Ils sont en général très vite prescrits pour une période d'un an étendue plus par habitude que pour raisons scientifiques. La question posée par l'étude ABYSS était de savoir si à l'ère des revascularisations myocardiques et des stratégies de préventions secondaires, il était encore utile de prolonger les BB chez des patients qui ont présenté un IDM non compliqué (FEVG non altérée et sans insuffisance cardiaque) considérant les effets secondaires potentiels et leur dangerosité.

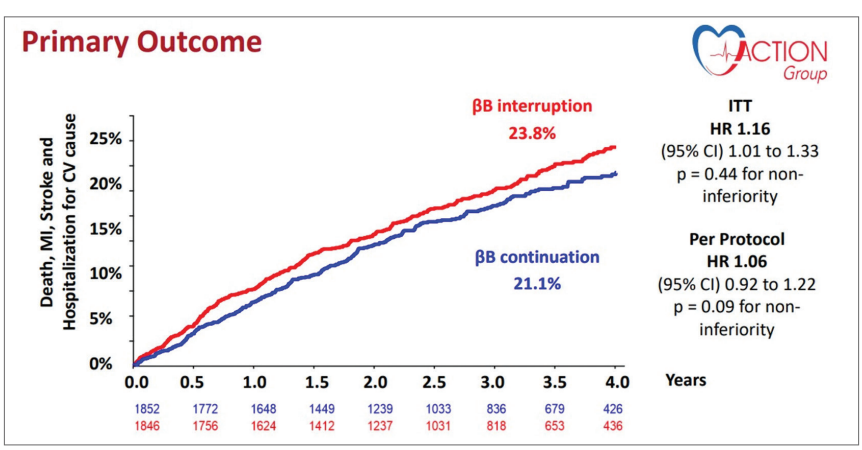
Les BB sont connus pour leur action antihypertensive, mais aussi leur profil d'efficacité cardiovasculaire extrêmement favorable. On leur doit notamment une réduction du risque de récidive d'infarctus et de décès après un infarctus aigu du myocarde, une diminution de la mortalité et du nombre d'hospitalisations dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ainsi qu'une efficacité antiangineuse dans le syndrome coronarien chronique.

Le problème est la sécurité d'emploi avec un risque de bradycardie sinusale et de troubles de la conduction atrio-ventriculaire, un risque de bronchospasme en cas d'asthme ou de BPCO, un risque d'apparition d'une insulinorésistance et d'une dysfonction érectile. Dans ce contexte, la question posée par l'étude ABYSS est loin d'être anodine et concerne des milliers de patients.

Une étude académique aux 259 investigateurs

ABYSS est une étude de phase III randomisée, multicentrique, académique, dite de non-infériorité qui a inclus 3.698 patients stabilisés en post-IDM non compliqué (FEVG ≥ 40%) sans événements cardiovasculaires dans les derniers 6 mois. Environ 60% avaient présenté une élévation du segment ST et la durée médiane entre l'infarctus et la randomisation était de l'ordre de 2,9 années. Les patients avaient en moyenne 64 ans, 83% étaient des hommes, une hypertension était présente chez 43%, un diabète chez 20%. À l'inclusion, la FEVG médiane est de 60%. Ils ont été randomisés en 2 groupes selon que le traitement était interrompu (G1) ou poursuivi (G2). Le critère primaire est un composite des décès de toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et/ou hospitalisation de cause cardiovasculaire. Les critères secondaires incluent notamment le changement de qualité de vie (questionnaire EQ-5D), la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

La TA et la fréquence cardiaque augmentent, la qualité de vie des patients ne change pas.



Une étude négative

Avec un suivi de 5 ans, le critère principal n'est pas rencontré avec 23,8% d'événements en G1 vs 21,1% en G2 avec une différence de risque de 2,8% et un HR de 1,16 (p = 0,44 pour la non-infériorité). La non-infériorité n'est pas démontrée ni en ITT (HR = 1,16, p = 0,44) ni en per protocole (HR = 1,06, p = 0,09).

Pour les critères secondaires, la différence n'est pas non plus significative sur les éléments du critère principal pris isolément, hormis un taux d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire étonnamment plus élevé (18,9% en G1 vs 16% en G2). On ne note pas non plus de différence significative sur le questionnaire de qualité de vie EQ-5D. En revanche, l'arrêt des BB entraîne à 6 mois, un accroissement de 3,7 mmHg de la PAS et de 3,9 mmHg de la PAD (p < 0,001). On note plus de modifications du traitement antihypertenseur en termes d'augmentation des doses ou d'ajout d'un autre médicament dans le groupe interruption de traitement. On note aussi plus de cross-overs avec 11,3% dans le groupe d'interruption de traitement versus 3,5% dans le groupe continuation, signifiant en cela que plus de patients qui ont interrompu le traitement reprennent des BB.

Les BB doivent être poursuivis

De ces données, on peut en conclure qu'arrêter les BB à 1 an n'est pas une stratégie recommandée. La TA et la fréquence cardiaque augmentent, la qualité de vie des patients ne change pas, les hospitalisations de cause cardiovasculaire sont plus importantes. La question qui demeure est de savoir pourquoi l'arrêt des BB augmente le risque d'hospitalisation alors que les taux de décès, d'infarctus ou d'AVC ne sont pas augmenté. ■

Référence:
1. Sylvain J, et al. ESC 2024.https://esc365.escardio.org/presentation/290204?query=ABYSS%20trial

Quand les agonistes du GLP-1 font parler d'eux...

Dans la fibrillation auriculaire[1]

Chez 5.260 patients obèses qui ont bénéficié d'une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire, l'emploi d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (liraglutide, exénatide, duraglutide, ou tirzepatide) versus l'absence d'agoniste a réduit le risque de cardioversion, initiation d'un traitement antiarythmique ou deuxième ablation (OR = 0,73, p < 0,001). À 12 mois, les patients sous agoniste ont une probabilité plus faible d'événements (60,6% vs 67,7%, HR = 0,76) comparés aux patients sans agoniste. De surcroît, la prise d'agoniste est associée à une réduction des réadmissions pour FA (24,7% vs 28,3%), des réadmissions pour insuffisance cardiaque et de la mortalité de toutes causes (2,3% vs 3,3%), mais pas des réadmissions pour AVC ischémique. Chez les patients avec une obésité morbide (BMI > 40 kg/m²), un agoniste réduit le critère primaire. Pour les auteurs, ces données appuient l'emploi d'un agoniste du GLP-1 chez ses patients obèses, avec pour explication un possible remodelage auriculaire dû à la perte de poids, la réduction des veines pulmonaires arythmogènes et l'amélioration de l'homéostasie calcique.

Dans l'insuffisance cardiaque[2]

L'étude FLOW étudie l'effet d'un agoniste du GLP-1, le sémaglutide 1 mg 1x/semaine SC vs placebo, sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque chez 3.533 patients avec un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique. À l'inclusion, 19,2% des patients ont une insuffisance cardiaque, 47,9% avec une FEVG préservée, 18,1% avec une FEVG réduite et 33,9% avec une valeur inconnue. L'âge moyen des patients est de 68 ans, leur HbA1c est à 7,9% et le eGFR est à 45 mL/min/1,73 m². Avec un suivi médian de 3,4 ans, le sémaglutide diminue significativement le risque d'événements liés à l'IC incluant les décès de causes cardiovasculaires (12,6% vs 16,5%, HR = 0,73, p = 0,0005). Le bénéfice s'observe dans tous les sous-groupes considérés (BMI, taux de eGFR, traitement par RAM ou iSGLT2, etc.). Le bénéfice est indépendant de la VEGF, d'un historique de ASCVD ou de la classe NYHA. Les effets secondaires sont comparables entre les 2 groupes. Ces données ont été présentées à l'ESC et simultanément publiées[3] dans le JACC 2024. ■

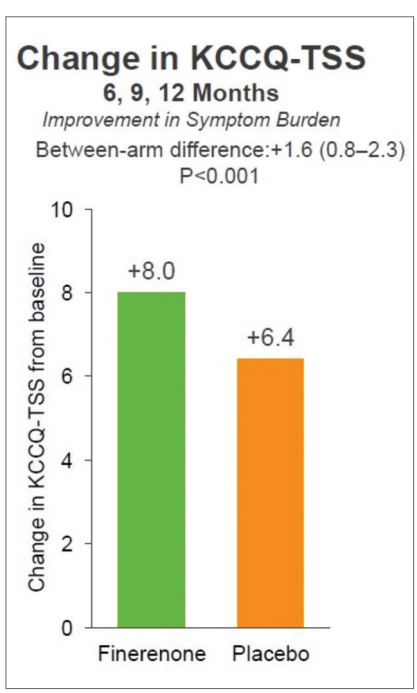
Références:
1. Patel H. ESC 2024
2. Pratley RE.ESC 2024.https://esc365.escardio.org/presentation/290214?query=Flow%20trial
3. Pratley RE, et al. J Am Coll Cardiol 2024 Aug 23:S0735-1097(24)08116-6. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.004.

Traitement de l'insuffisance cardiaque selon la FEVG
La finérénone change-t-elle la pratique quotidienne?

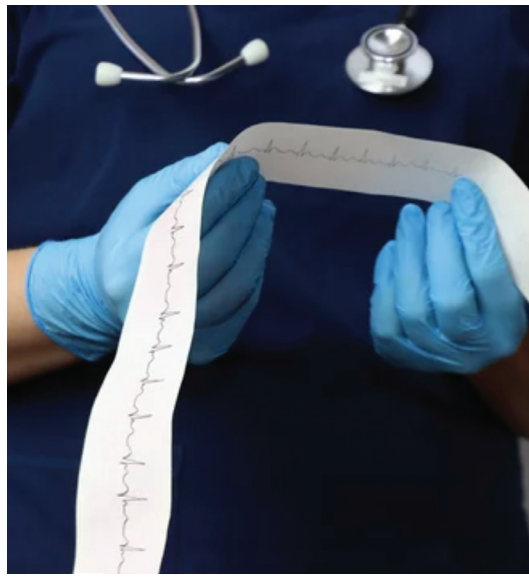
Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes stéroïdiens (RAMs) ont fait leurs preuves dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) à FEVG réduite (HFrEF), mais pas dans l'IC à FEVG modérément réduite (HFmrEF) et préservée (HFpEF), les écartant de ce fait des recommandations ESC 2021 dans la HFpEF et leur attribuant une classe IIb dans l'HFmrEF. L'étude FINEARTS-HF menée avec la finérénone, un RAM non stéroïdien peut combler cette lacune d'autant que les données ont été reprises dans une vaste méta-analyse incluant 2 autres études menées avec la finérénone.

L'étude[1] FINEARTS-HF a inclus 6.001 patients symptomatiques avec une HFmrEF/HFpEF (FEVG ≥ 40%) randomisés pour recevoir la finérénone à des doses ajustées selon l'eGFR (≤ 60 ou > 60 mL/min/1,73 m2) ou un placebo. Le critère primaire est un composite du nombre d'épisodes d'IC ou de décès d'origine cardiovasculaire. Les critères secondaires incluent entre autres, l'amélioration de la classe NYHA à 1 an, les décès de toutes causes et d'autres paramètres portant sur la fonction rénale (diminution du DFG ≥ 50%, greffe rénale ou dialyse). Avec un suivi médian de 32 mois, la finérénone rencontre le critère primaire avec 1.083 événements (36%) versus 1.283 (43%) dans le groupe placebo (HR = 0,84, p = 0,007). Les épisodes de IC sont aussi moindres sous finérénone versus placebo (28% vs 34%, HR = 0,82), mais la réduction des décès cardiovasculaires n'est pas significative. Le score KCCQ augmente sous finérénone (8 vs 6,4).

Les effets secondaires sont similaires dans les deux groupes (38,7% sous finérénone vs 40,5% sous placebo). Pour le Pr S. Solomon (Boston), *«FINEARTS-HF montre pour la première fois, le bénéfice d'un RAM plus sélectif du récepteur minéralocorticoïde, dans la HFmrEF/HFpEF. Nous avons 4 piliers dans le traitement médicamenteux de la HFrEF, nous en avons maintenant 2 dans la HFmrEF/HFpEF considérant que la finérénone s'ajoute aux inhibiteurs du SGLT2».*



N Engl J Med. 2024 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa2407107.



Une méta-analyse[2] de plus de 18.000 patients

FINE-HEART a poolé les résultats de FINEARTs-HF avec ceux de FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD (12.990 patients avec un D2 et une maladie rénale chronique). L'âge moyen des patients était de 67 ans, avec un D2 (81%), une maladie rénale chronique (84%), une IC (37%). Avec un suivi médian de 2,9 ans, on observe 4,4% de décès de causes cardiovasculaires (critère principal) sous finérénone vs 5% sous placebo (HR = 0,89), soit une absence de bénéfice. En revanche, la mortalité de toutes causes (critère secondaire) est significativement réduite de 11% sous finérénone vs 12% sous placebo (HR = 0,91) avec une diminution du risque d'hospitalisation pour IC et du risque d'événements rénaux sous finérénone. En termes de sécurité d'emploi, l'incidence des effets indésirables est plus faible sous finérénone que sous placebo malgré un taux d'arrêt de traitement plus important sous finérénone. Il faudra maintenant évaluer le bénéfice de la finérénone ajoutée aux inhibiteurs du SGLT2 ou aux agonistes des récepteurs GLP1. ■

Références:
1. Solomon S, et al. ESC 2024.https://esc365.escardio.org/presentation/290358?query=-Solomon
2. Ferreira J. ESC 2024.https://esc365.escardio.org/presentation/290156?query=-FINE-HEART

amvuttra® (vutrisiran) injection 25 mg/0,5 mL

Powered by RNAi[1]

KNOCKDOWN RAPIDE
de TTR toxique*

Les dépôts toxiques de TTR provoquent des dommages irréversibles et une mort prématurée[2,3]

AMVUTTRA® est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2[1]

* La TTR toxique fait référence à la TTR mal pliée circulante et aux aggrégats qu'elle forme, qui se déposent et s'accumulent dans de nombreux organes et tissus et ont un effet néfaste. [2,3,4,5]

TTR: Transthyrétine; RNAi: ARNi acide ribonucléique interférence

1. AMVUTTRA EU Summary of Product Characteristics
2. Dasari AKR, et al. Biochemistry.2022; 61(21):2358-2365
3. Ghosh S,et al. Amyloid.2023;30(4):379-393.
4. Koike H. Katsuno M. Biomedicines2019;7(1):11
5. Ibrahim RB,et al. Cell Mol Life Sci: 2020:77(7):1421-1434

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Alnylam® PHARMACEUTICALS

CHALLENGE ACCEPTED

Pour toute question sur la technologie ARNi et nos produits thérapeutiques, veuillez envoyer un e-mail à info@alnylam.lu

AMV-LUX-00001 June 2024

AMVUTTRA® (vutrisiran) Résumé des Caractéristiques du Produit

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Amvuttra 25 mg, solution injectable en seringue préremplie **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque seringue préremplie contient du vutrisiran sodique correspondant à 25 mg de vutrisiran dans 0,5 mL de solution. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7 ; osmolalité 210 à 390 mOsm/kg). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Amvuttra est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose. Le traitement doit être démarré le plus tôt possible après l'apparition de la maladie afin d'empêcher le développement d'une invalidité. Posologie La posologie recommandée d'Amvuttra est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois. Une supplémentation en vitamine A à une dose d'environ 2500 UI à 3000 UI par jour au maximum est recommandée pour les patients traités par Amvuttra (voir rubrique 4.4 du RCP). La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie évolue en polyneuropathie de stade 3 doit être prise à la discrétion du médecin, après évaluation globale des bénéfices et des risques. *Dose oubliée* En cas d'oubli d'une dose, Amvuttra doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise tous les 3 mois, à compter de la dernière dose administrée. Populations particulières *Patients âgés* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP). *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ 1 x la limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (AST) > 1 x LSN, ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et tout autre taux d'AST). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). *Insuffisance rénale* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité d'Amvuttra chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Amvuttra est destiné à une administration par voie sous-cutanée uniquement. Amvuttra doit être administré par un professionnel de la santé. Ce médicament est prêt à l'emploi et à usage unique exclusivement. Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Ne pas utiliser en présence de coloration anormale ou de particules. Avant l'administration, si elle est conservée au froid, la seringue préremplie doit être réchauffée en laissant le carton à température ambiante pendant environ 30 minutes. ■ L'injection sous-cutanée doit être administrée dans l'un des sites suivants : l'abdomen, les cuisses ou les bras. Amvuttra ne doit pas être injecté dans du tissu cicatriciel ou dans des zones rougies, enflammées ou gonflées. ■ En cas d'injection dans l'abdomen, la zone entourant le nombril doit être évitée. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Amvuttra étaient des extrémités douloureuses (15 %) et des arthralgies (11 %). Liste des effets indésirables Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Fréquent : Dyspnée[a]. *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Très fréquent : Arthralgie, Extrémités douloureuses. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Fréquent : Réaction au site d'injection[b]. *Investigations :* Fréquent : Phosphatase alcaline sanguine augmentée. [a] Inclut dyspnée, dyspnée d'effort et dyspnée paroxystique nocturne. [b] Les symptômes rapportés comprenaient des bleus, un érythème, une douleur, un prurit et une chaleur. Les réactions au site d'injection étaient légères, transitoires et n'ont pas conduit à l'interruption du traitement. Description d'effets indésirables particuliers *Immunogénicité* Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, 4 (3,3 %) patients traités par Amvuttra ont développé des anticorps anti-médicament (ADA). Les titres d'ADA étaient faibles et transitoires et ne semblaient pas affecter l'efficacité clinique, le profil de sécurité, ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique du vutrisiran. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** : *Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou,* site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Pays-Bas **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1681/001 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2023 **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

Dr I. Catala

Plongée dans l'organisation médicale des JO de Paris 2024

Les Jeux olympiques d'été ont été une parenthèse enchantée pour les Parisiens, et plus généralement tous les Français et les spectateurs internationaux. Accueillir 9,5 millions de personnes pour les Jeux olympiques et plus de 2,5 millions pour les Jeux paralympiques dans 39 sites de compétition (à Paris, à Lille pour le handball, à Marseille pour le football ou à Châteauroux pour le tir sportif...) a nécessité une organisation millimétrée qui a fait appel à des soignants salariés et bénévoles. Retour sur un événement qui n'arrive qu'une fois par siècle.

La préparation médicale de Paris 2024 a débuté en 2020 - en période COVID - avec l'analyse des retours d'expérience des JO précédents. Les équipes se sont ensuite consacrées à des visites sur des sites de compétitions internationales - JO Tokyo, Pékin (hiver), championnats du monde en France (rugby, ski) - et à une analyse des besoins avec les fédérations internationales impliquées.

Les deux dernières années ont été consacrées à la mise en place opérationnelle, l'écriture de toutes les procédures, les appels d'offres sur tout le matériel, le recrutement des prestataires et des volontaires, ainsi que leur formation, pour livrer les JO dans les temps.

L'encadrement médical des JO était constitué de salariés et la partie soignante «opérationnelle» de bénévoles en majorité. Ces derniers ont été recrutés par le biais d'un programme de volontaires. Au total, 45.000 volontaires ont apporté aux JO plus que leur temps: ils ont aussi été les héros de ces deux mois de fête. 3.000 professionnels de santé bénévoles ont permis de prendre en charge médicalement plus de 10.000 spectateurs et 3.000 athlètes. Par ailleurs, environ 8.000 secouristes associatifs bénévoles ont été mobilisés pour les sites de compétition de Paris 2024. D'autres secouristes ont été présents dans les fan zones organisées par les municipalités, et pour tous les événements organisés par l'État.

L'encadrement médical des Jeux olympiques était constitué de salariés et de bénévoles recrutés par le biais d'un programme de volontaires.

Des dispositifs adaptés

Deux dispositifs distincts étaient mis en place sur les sites. L'un à destination stricte des athlètes regroupait les équipes médicales et secouristes positionnées aux abords du terrain (*Field of Play*), prêtes à intervenir en cas de besoin. Les équipes étaient reliées au «poste médical Athlètes», adjacent au terrain.

D'autre part, sur tous les sites, un dispositif dit «spectateur» (PMS ou Poste médical Spectateurs) - qui était de fait destiné à tous les non-athlètes: personnel, spectateurs, presse - était disponible. Paris 2024 a aussi pris en compte des spécificités organisationnelles. Les hôtels de la famille olympique étaient également médicalisés, tout comme le village des médias, situé au Bourget, qui a compté jusqu'à 12.000 journalistes et techniciens.

Par contrat avec le CIO (Comité international olympique), 8.000 athlètes ont été centralisés au village olympique où une structure sanitaire spécifique dédiée a été mise en place. La polyclinique, centre de santé multidisciplinaire, a été ouverte en partenariat avec l'AP-HP. Y étaient dispensés des soins de confort (strapping, massage de récupération...): physio, kiné, ostéo... Un pôle de consultation médicale polyvalente (médecine du sport, cardio, gynéco, psy...) a aussi été proposé ainsi qu'un service d'imagerie avec trois échographies et un centre de radiologie.
Les sites d'entraînement ont eux aussi été médicalisés.
Les patients pris en charge par les équipes de Paris 2024 et nécessitant des soins plus poussés que ceux possibles sur les sites ont été dispatchés dans 3 hôpitaux de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris et auprès des centres hospitaliers de proximité. Le dispositif médical - et la relative «fuite» des habitants de la région parisienne pendant les jeux - a permis une baisse des recours aux services d'urgence du Grand Paris de 30% environ pendant les deux mois des JO.

MML et MMS

Les MML Medical Managers Locaux étaient la cheville ouvrière des sites de compétition. Ces praticiens étaient en majorité salariés par les sociétés de médicalisation événementielle qui étaient déjà équipées en matériel mis à disposition des JO. Les MML avaient pour mission de coordonner les équipes médicales Sport et Spectateurs sur les sites, de maintenir une cohésion avec les secouristes et de rendre compte aux représentants de l'État (préfecture, police, pompiers, armée, SAMU) le déroulement des activités médicales sur site. Les MML étaient intégrés à l'organisation Paris 2024 en collaborant avec les équipes locales de sécurité, transport, logistique, bénévoles...

Les MMS Medical Managers Sport, pour leur part, étaient des salariés de Paris 2024, responsables des soins aux athlètes. Ces médecins du sport avaient plusieurs interlocuteurs: les fédérations internationales, le CIO et Paris 2024. Chaque équipe de médecins (urgentistes, médecins du sport, médecins généralistes) et de kinésithérapeutes, recrutés par le service médical du Comité d'Organisation des Jeux olympiques et paralympiques (COJOP) était sous la direction d'un MMS pour intervenir auprès des athlètes. Leurs actions médicales étaient parfois limitées par la présence des médecins fédéraux nationaux qui prenaient en charge directement leurs athlètes, sauf sur certaines compétitions telles que le Taekwondo par exemple où seuls le médecin fédéral international et le MMS pouvaient intervenir sur l'aire de combat.

Les médecins bénévoles

L'idée de bénévolat a suscité de vives critiques parmi les médecins. Pourtant, les volontaires médicaux - comme tous

les volontaires - ont été la clé du succès des JO Paris 2024. Il faut dire que les médecins hospitaliers parisiens - en particulier les urgentistes - n'avaient pas eu le droit de prendre des congés en raison de l'affluence des touristes durant cette période. Les besoins en médecins bénévoles étaient particulièrement importants pour les urgentistes, puisque les réglementations internationales imposent un nombre parfois important d'urgentistes au bord du terrain. À titre d'exemple extrême, pour les 29 athlètes engagés dans les épreuves de surf à Tahiti, 5 médecins urgentistes étaient systématiquement présents.

Les médecins urgentistes bénévoles avaient pour fonction de prendre en charge les premières interventions médicales sur place, avant de relayer les cas aux médecins des fédérations sportives. Toutefois, toutes les équipes n'ont pas les moyens des grandes fédérations, comme celle des États-Unis qui dispose de trois médecins et de deux cliniques mobiles. Pour certaines petites équipes, les urgentistes ont dû assurer la totalité des soins, faute de personnel médical attitré.

Si les urgentistes bénévoles ont été les plus sollicités, des généralistes et médecins du sport volontaires étaient aussi présents sur les sites: les premiers pour s'occuper du public, les seconds pour aider les MMS dans la prise en charge des athlètes.

Au départ, l'idée de travailler gratuitement pour les JO n'a pas été bien accueillie par certains médecins, en particulier les urgentistes parisiens. Sur les réseaux sociaux, nombreux sont ceux qui dénonçaient ce qu'ils considéraient comme une exploitation. Beaucoup disaient que les JO allaient s'enrichir sur le dos des médecins et parlaient d'exploitation *«juste pour un uniforme et une serviette en guise de remerciement»*. L'agressivité était telle que certains urgentistes ont hésité à s'engager. Du fait d'un manque de médecins urgentistes bénévoles, Paris 2024 a été contraint de faire appel à des urgentistes intérimaires salariés sur la plupart des sites.

Les Jeux paralympiques

Après l'engouement généralisé pour les JO 2024, beaucoup de spectateurs ont voulu prolonger le plaisir avec les Jeux paralympiques qui étaient aussi une occasion de profiter à un coût moins élevé des sites iconiques parisiens. Les Jeux paralympiques ont aussi été l'occasion pour des familles qui avaient fui Paris initialement de goûter à la fête et, pour les enfants scolarisés, d'être sensibilisés au handicap. D'un point de vue médical, les dispositifs ont été réactivés. Si du côté des spectateurs, l'activité s'est révélée moindre du fait de l'absence de canicule, chez les athlètes, les blessures ont été nombreuses du fait des pathologies préexistantes. Mais le matériel médical avait été adapté sur les sites et la plupart des para-athlètes ont pu être pris en charge localement. ■

Une journée aux JO

Le quotidien durant les JO est rythmé par une organisation millimétrée. Le matin, le planning est établi par le Médecin Manager Local (MML) et le Médecin Manager Sport (MMS) pour répartir les équipes de manière optimale. Les médecins urgentistes pouvaient être soit rémunérés, soit bénévoles. Les premiers ont eu des horaires plus longs, et s'occupaient souvent du public, tandis que les bénévoles intervenaient surtout sur les sites sportifs, là où les risques de surcharge de travail sont moindres, même si les pathologies sont potentiellement plus graves. Les bénévoles avaient des missions de sept heures, alors que les urgentistes salariés travaillaient jusqu'à quinze heures.
Les interventions variaient selon les sites. En intérieur, les urgences étaient souvent liées à des chutes ou des traumatismes divers. En extérieur, la chaleur de l'été parisien a entraîné son lot de déshydratations, d'insolations et de piqûres d'insectes.

MAG

VOTRE ALLIÉ
DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIUM

Concentration plasmatique maximale atteinte en 60-90 minutes

60-90 minutes

CRAMPES MUSCULAIRES

ANXIÉTÉ LÉGÈRE

NERVOSITÉ

MADE IN FRANCE

SANS SUCRE

IDÉAL POUR LES DIABÈTIQUES

Cooper

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. **Chez l'enfant et le nourrisson de plus de 12 kg (environ 2 ans)** : 10 à 30 mg/kg/jour (0,4 à 1,2 mmol/kg/j), soit 1 à 3 ampoules par jour à répartir en 1 à 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 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 : 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** : SUPPLEMENT MINERAL, 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. Elément 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 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée, • inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l 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 (dénutritions sévères, 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. COOPÉRATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE, place Lucien Auvert - 77020 Melun cedex. **DATE DE RÉVISION** : Septembre 2015.

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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

AXURA®
Memantine

MERZ

Dr A-M Bilas

Ne touchez pas à mes affaires !

Une femme de 60 ans consulte pour la 1re fois le médecin généraliste de son village et lui demande un certificat attestant d'une dépression nerveuse. Madame X n'est plus suivie sur le plan médical depuis de nombreuses années. Son seul traitement consiste en du paracétamol à la demande.

La patiente explique qu'elle vit seule: c'est depuis son veuvage que son moral décline. Elle se dit déprimée, n'ayant plus de courage à rien. Elle consulte aujourd'hui, car son propriétaire a intenté une action en justice pour l'expulser de son logement et il lui est impossible de concevoir un déménagement, elle n'en a pas la force. C'est le coup *«de trop»*. Elle espère que l'attestation médicale sera un argument pour que le juge se montre indulgent.

Elle occupe l'immeuble depuis plus de 10 ans, ayant emménagé avec son époux décédé il y a 5 ans. L'origine du conflit locatif remonte à une visite des lieux par le propriétaire suite à un dégât des eaux. Dans la requête judiciaire, il est question de *«manque d'entretien rendant la maison insalubre»* et d'une *«quantité d'objets ne permettant pas un nettoyage adéquat»*. Trois ans plus tôt, il avait déjà fait ce même genre de remarques, mais cela était resté sans suite.

Madame X ne travaille plus et relève d'allocations d'assistance publique. Elle a été technicienne de surface chez des amis durant de nombreuses années, mais a dû arrêter suite à des problèmes de dos. Elle s'est alors essayée à la vente à domicile, mais sans succès. Aujourd'hui, l'essentiel de son temps est consacré à regarder la télévision. Elle fait un peu de jardinage et s'occupe aussi de ses 8 chats, dont certains sont malades, les visites régulières chez le vétérinaire grevant son maigre budget. Elle n'a pas de contacts sociaux.

Madame X reconnaît que la maison est bien remplie. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle elle n'a pas envisagé de déménager lorsque son époux est mort. Mais tout est rangé dans des caisses, ce n'est pas en désordre. Et la place ne manque pas avec les 4 chambres et le grenier. Pourquoi aurait-elle dû se défaire de ses biens? Elle n'y tient pas et c'est son droit, elle vit très bien comme ça. Quant aux odeurs de chat, il n'est pas possible de les éviter, malgré les nombreuses litières disposées dans plusieurs pièces. Cela n'est finalement pas très dérangeant pour elle.

Madame X reconnaît que la maison est bien remplie. Mais tout est rangé dans des caisses, ce n'est pas en désordre. Et la place ne manque pas avec les 4 chambres et le grenier.

Lorsque le médecin veut procéder à un examen physique de base, il y a une certaine réticence: *«Je ne suis pas malade, je suis juste dépressive»*. En insistant, il constate en effet qu'il n'y a pas de signe somatique interpellant. Cependant, l'hygiène est précaire. Les vêtements dégagent une odeur piquante, les ongles sont sales et jaunis par le tabagisme, la peau du ventre et le nombril ne sont pas nets.

Le médecin propose un rendez-vous de suivi, au cabinet ou à domicile, à la préférence de la patiente. Celle-ci accepte de le recevoir, mais elle annulera le rendez-vous la veille, sous motif d'un empêchement de dernière minute. Le message précise qu'elle le recontactera pour fixer un nouveau rendez-vous, ce qu'elle n'a jamais fait.

Six mois plus tard, le médecin constatera la présence d'un conteneur devant le domicile de la patiente; s'informant auprès du voisinage, il apprendra que l'expulsion a été confirmée par la justice et que 7 grands conteneurs ont déjà été remplis pour le déménagement...

Le Syndrome de Diogène

Il n'existe pas de définition unifiée du Syndrome de Diogène (SD). Il ne constitue pas une entité nosologique propre, mais se rapproche du Hoarding disorder (HD) ou trouble de l'accumulation repris dans le DSM-V depuis 2013. Certains auteurs[1] les considèrent d'ailleurs comme une même pathologie, le SD comportant en plus une dimension d'absence de demande d'aide et un trouble de l'image du corps.

Ici, le SD sera considéré comme un trouble du comportement complexe qui conduit à une négligence de la personne et de son lieu de vie et associant, de façon variable:

- **Syllogomanie:** tendance à amasser et à accumuler des objets, généralement inutiles, hors d'usage, obsolètes ou avariés (boîtes, journaux, aliments, détritus...), à tel point qu'ils encombrent toutes les pièces et ne laissent que l'espace minimal pour se déplacer. Selon Hanon[2], le comportement d'accumulation peut être actif (remplir son intérieur, type collectionneur) ou passif (perte de capacité ou de volonté de jeter ce qui devrait l'être).
- **Incurie:** négligence de l'hygiène personnelle et de l'hygiène domestique, parfois sévère.
- **Anosognosie** et absence de préoccupation et de honte concernant ses conditions de vie.
- **Isolement social et repli sur soi:** refus fréquent de tout contact, même familial, absence de nouvelles relations.
- **Refus de toute aide** et de toute intervention extérieure qui est vécue comme une intrusion dans la vie privée. Lorsqu'il y a intervention de la famille ou des pouvoirs sociaux, il existe une résistance au changement, avec parfois des conséquences délétères sur le patient, pouvant mettre fin à la relation de confiance et aller jusqu'à un effondrement suicidaire. Selon Monfort[3], l'absence paradoxale de demande d'aide constitue un critère principal pour le diagnostic.

L'installation d'un syndrome de Diogène passe souvent inaperçue, car les changements dans les habitudes et comportements sont subtils. Il est à noter qu'en dehors de son milieu de vie, le patient ne présente pas de symptôme caractéristique, ce qui rend le diagnostic souvent tardif. Parfois, ce n'est que lorsque l'état est très dégradé, quand la personne ne sait plus se déplacer ou ré-

L'installation d'un syndrome de Diogène passe souvent inaperçue, car les changements dans les habitudes et comportements sont subtils.

pondre au téléphone ou n'est plus vue au magasin, qu'il y a une interpellation d'urgence.

Le patient ne se considère pas malade et ne comprend pas toujours pourquoi son médecin s'inquiète, mais socialement, il représente une personne malade: c'est généralement le voisinage ou la famille qui se plaint, justifiant l'intervention de professionnels de la santé.

Pour Monfort, le syndrome de Diogène consisterait en un trouble du rapport au corps, à l'environnement de vie et aux autres et pourrait également se manifester de façon opposée: hygiène excessive du corps, environnement et lieu de vie vides, relationnel excessivement développé.

Un peu d'histoire

C'est en 1913 qu'Ernest Dupré publie un article reprenant 16 cas cliniques sur l'accumulation progressive de richesses et mentionne une situation théorique dans laquelle il décrit la co-occurrence d'une importante accumulation qui s'ajoute à l'incurie du logement, qu'il considère comme une évolution péjorative des autres situations décrites.

En 1966, Mac Milan et Shaw, psychiatres anglais, publient une étude où ils décrivent 72 sujets âgés vivant dans des conditions d'hygiène personnelle et domestique inquiétantes, qu'ils nomment *«Senile Breakdown»*.

L'appellation *«Syndrome de Diogène»* fait suite à une publication de Clark, Mankikar et Gray[4] en 1975 sur la négligence grave chez les personnes âgées. La moitié des cas rapportés ne présentait aucun trouble psychiatrique. Les auteurs trouvèrent que ces patients avaient un mode de vie ressemblant à celui du philosophe grec Diogène de Sinope (IVe siècle av. J.-C.) dont l'idéal était de vivre à l'encontre de toutes les conventions sociales, au plus près de la nature, pour accéder à une plus grande liberté matérielle et mentale. Contrairement aux patients actuellement décrits qui accumulent à l'excès, Diogène de Sinope menait une vie austère et restrictive.

Épidémiologie

Le syndrome touche autant les hommes que les femmes, la prévalence étant cependant plus grande chez ces dernières suite à leur plus grande espérance de vie. Il apparaît préférentiellement chez les personnes vivant seules, âgées de plus de 60 ans (la moyenne d'âge au moment du diagnostic se situe entre 70 et 80 ans), mais il est aussi décrit chez les plus jeunes. Il concerne autant les citadins que les campagnards, les personnes vivant en maison ou en appartement, dans un grand ou un petit logement, quel que soit le milieu social.

Sa fréquence est très débattue et probablement sous-estimée. L'incidence établie sur base d'un recensement exhaustif sur une région circonscrite est de 0,5/1.000 habitants/an (Mac Milan et Shaw) pour une prévalence calculée de 1,6 (Monfort) à 2,3/10.000 habitants.
En 2016, la Société de gériatrie et gérontologie en Île-de-France faisait état de 1 personne atteinte sur 2000. Et selon l'Agence Régionale de Santé française, la pandémie de Covid-19 semble avoir amplifié la situation en raison des mesures de confinement et de distanciation sociale.
Bien que présent sur l'ensemble des continents, ce syndrome ne semble toutefois être effectif que dans les pays occidentalisés: en Afrique, les seuls articles concernent l'Afrique du Sud, en Asie, le Japon.

Les déclencheurs du syndrome de Diogène ne sont pas entièrement compris et il n'y a pas de consensus sur les mécanismes pathogéniques.

Plusieurs hypothèses sont avancées:
- Événement traumatisant tel que séparation, deuil, changement significatif de vie (retraite...) y compris les traumatismes vécus durant la petite enfance. Pour Clark, en l'absence de pathologie psychiatrique et d'altération cognitive, le syndrome serait dû à une réaction à un stress associée à une dégradation passive (en raison de l'avancée en âge) chez les sujets prédisposés à l'anxiété, la morosité ou l'isolement.
- Trouble psychiatrique: trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie, psychose, trouble paranoïaque, paraphrénie, dépression nerveuse, hikikomori...
- Démence débutante, dont la démence sénile, la démence fronto-temporale, la maladie d'Alzheimer et le syndrome de Korsakoff
- Maladie neurologique: tumeur cérébrale...
- Origine idiopathique: dans certains cas, le syndrome pourrait refléter un choix délibéré de mode de vie isolé et encombré, chez des patients qui peuvent avoir une intelligence au-dessus de la moyenne, au caractère fort et à la personnalité exceptionnelle (riche et complexe, parfois attirante ou séduisante, généralement très «difficile à vivre»), associée à une histoire de vie particulière. Pour Monfort[3], tout semble se déclencher par un «cataclysme» entre l'âge de 0 et 3 ans: en carence affective, l'enfant, pour survivre, serait amené à faire un choix non conscient: ne jamais compter sur autrui. À l'âge adulte, ces personnes peuvent s'effondrer à tout instant. Leur vision du monde apparaît alors inadaptée et incompréhensible pour les autres. Cette théorie est remise en cause par Rosenthal[5] en 1999.

Complications en l'absence d'intervention

- Risque biologique lié à la prolifération de nuisibles tels que souris, rats, cafards... avec répercussions sur le voisinage, mais aussi moisissures, bactéries, insectes... engendrant des maladies dermatologiques.
- Risque toxicologique: alimentation avariée, eau souillée, intoxication au CO2...
- Risque d'incendie: accumulation de produits combustibles, éclairage à la bougie...
- Troubles de l'humeur, du sommeil, anxiété, secondaires à l'inconfort, aux mauvaises odeurs, au manque d'hygiène...

Prise en charge

Le rôle du médecin de 1re ligne est essentiel pour constater la présence du syndrome et poser le diagnostic étiologique. Une cause neurologique sera recherchée et traitée si identifiée. En l'absence de celle-ci, l'intervention du psychiatre sera sollicitée, tout en prenant en compte que le déni et le refus de toute aide sont généralement des obstacles à la prise en charge.
Une intervention multidisciplinaire sera proposée: accompagnement social, indispensable sur le long terme, et soutien psychologique continu, essentiel. Certains patients auront besoin d'un suivi médical régulier associé à la prise de médicaments si le syndrome est d'origine psychiatrique. Pour d'autres, il s'agira d'une thérapie comportementale...
Pour une question d'hygiène et de sécurité, il sera proposé de désencombrer et de nettoyer le logement. Le patient le vit généralement mal (jusqu'au risque suicidaire). Considérer que le dossier est clos par cette seule action de terrain est une erreur: en l'absence de suivi et de soutien, la situation récidivera rapidement.
Dans les cas les plus graves, une action judiciaire peut être requise, qu'il s'agisse de contraindre ou de désigner une tutelle des biens (notamment pour financer le désencombrement) et/ou de la personne.
Enfin, parfois, un placement en maison de retraite est la seule solution. Celui-ci peut constituer un environnement plus structuré et sécurisé, contribuant à l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Éthique

Face à un tableau évocateur, il est essentiel de se poser les questions: est-on devant un réel cas pathologique ou au-delà de notre propre seuil de tolérance? L'intervention est-elle nécessaire et justifiée? Où place-t-on le curseur de ce qui est «acceptable»?

Le syndrome de Diogène n'est pas sans appeler à des questions éthiques concernant la liberté du patient et, a contrario, le droit à l'intervention forcée. Si l'intervention est jugée nécessaire et justifiée, quelle doit être son intensité? Pour caricaturer, les étudiants vivant en logements étudiants, férus de jeux vidéo, négligeant volontiers l'hygiène de leur environnement voire leur hygiène corporelle, sont-ils à inclure dans cette entité?

Un travail[6] met en évidence les difficultés rencontrées par les intervenants des équipes multidisciplinaires. Face à un syndrome de Diogène, il est difficile de rester neutre: les acteurs s'impliquent souvent au-delà du cadre professionnel strict, s'engageant personnellement voire désobéissant aux règles déontologiques (p. ex., refus de porter les protections réglementaires de sécurité pour favoriser la rencontre avec le patient). La réponse instinctive est décrite comme bipolaire: soit un élan de vouloir absolument sauver la personne, soit de vouloir fuir à tout prix. Ces attitudes sont les signes que la rencontre est traumatisante, participant probablement à un engagement disproportionné. Il y a aussi la peur, réelle ou fantasmatique, de la contamination physique (peur de ramener l'odeur ou des nuisibles sur son corps), mais aussi psychique, le conflit de loyauté entre la personne ne voulant pas changer de mode de vie et la société réclamant une normalisation de la situation.

D'une part, il y a le danger (encouru par la personne dans son logement, mais aussi vécu par l'environnement, p. ex. en cas d'infestation par des nuisibles), d'autre part la contrainte (imposer à la personne une prise en charge contre son gré, qu'il s'agisse d'un désencombrement, d'un relogement, d'une hospitalisation ou d'un placement).

L'absence de cadre et de recommandations claires laisse une certaine liberté aux intervenants, à l'origine de questionnements sur leur légitimité, en particulier lorsqu'ils sont en position de décision, confrontant les valeurs et comportements personnels et le danger réel. La mise en œuvre de protocoles permettrait de protéger ces professionnels, mais le recours à une telle protection est critiqué[7], car il empêcherait la rencontre véritable avec la personne auprès de laquelle ils interviennent, dans leur altérité spécifique.
Le médecin, respectueux des règles de déontologie médicale (pacte de confidentialité, droit du malade à la vérité et consentement éclairé) est généralement pris dans un conflit entre son rôle d'agent de santé publique et celui de personne de confiance. Par ailleurs, la crainte de perdre la relation avec le patient, si une action judiciaire est envisagée, peut renforcer l'inaction. Le psychiatre a quant à lui un rôle de contrôle social quand il décide de soins sans consentement face à un patient présentant des troubles du comportement, afin d'écarter de la société les éléments qui la mettent en danger.

Conclusion

Le syndrome de Diogène est un trouble du comportement complexe qui se situe à la croisée des chemins entre le social, le médical et le juridique, entre le respect de l'autonomie et la protection de la personne et de son environnement, entre la santé publique et la relation de confiance. ■

Références
1. Lavigne B, Hamdan M, Faure B, Merveille H, Pareaud M, Tallon E, Bouthier A, Clément JP, Calvet B. Diogenes syndrome and Hoarding disorder: Same or different?. Encephale. 2016 Oct ;42(5): 421-425. French. doi: 10.1016/j.encep.2016.02.010. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27.017.316.
2. Hanon C, Pinquier C, Gaddour N, Saïd S, Mathis D, Pellerin J. Le syndrome de Diogène, une approche transnosographique. L'Encéphale. 1 sept 2004 ;30(4): 31522.
3. Monfort J-C. Hugonot-Diener L. Devouche E. Wong C. Péan I. Le syndrome de Diogène et les situations apparentées d'auto-exclusion sociale. Enquête descriptive. Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement. 2010 ;8(2): 141-153.
4. Clark AN, Mankikar GD, Gray I. Diogenes syndrome. A clinical study of gross neglect in old age. Lancet. 1975 Feb 15;1(7903):366-8. doi: 10.1016/s0140-6736(75)91280-5. PMID: 46.514.
5. Rosenthal M, Stelian J, Wagner J, Berkman P. Diogenes syndrome and hoarding in the elderly: case reports. Isr J Psychiatry Relat Sci. 1999;36(1):29-34. PMID: 10389361
6. Augustin Behaghel. Le syndrome de Diogène, une problématique transdisciplinaire: discussion des enjeux éthiques en fonction du champ de compétence des différents intervenants. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. ffdumas-04146746f
7. Gelly F. L'accueil en psychiatrie: dépasser l'épreuve narcissique du soignant, Soins Psychiatrie. 2018 Jan/Févr., 48p., p 22-25

BRAFTOVI® (encorafenib) capsules + MEKTOVI® (binimetinib) tablets for metastatic BRAF V600E NSCLC*

NEW!

✓ **75%** ORR[1,2†] (in first-line**)

✓ **40 mos** Median DOR[1,2†‡] (in first-line**)

✓ Well-defined tolerability profile

- Tolerability: most common adverse reactions were fatigue, GI-problems, arthralgia, myalgia, visual impairment, skin disorders and increased blood CK[1,2]
- 1% of the patients had a temporary dose interruption due to pyrexia[3]

More information? Scan QR-code.

1. BRAFTOVI® Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament, 2024.
2. MEKTOVI® Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament, 2024.
3. Riely GJ, *et al. J Clin Oncol* 2023;41(21):3700–3711.

* **Encorafenib in combination with binimetinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600E-mutation.**

** First-line treatment refers to the metastatic setting; prior neoadjuvant and/or adjuvant treatments were permitted.[3] 62% of patients had received prior treatment with immunotherapy (monotherapy or combination therapy) and 46% received prior chemotherapy in the metastatic setting.[3] In second line patients, the ORR was 46% (95% CI: 30–62) and the median DOR was 16.7 months (95% CI: 7.4–NE).

† Updated data (cut-off July 2023) with additional 10 months of follow-up vs primary analysis.[1,2] Primary analysis (cut-off date September 2022) median follow-up was 18.2 months.[3]

‡ Results from a sensitivity analysis considering new anti-cancer therapy as an event in addition to progression and death are 23.1 months in treatment naïve patients (14.8; NE).

For references see elsewhere in this journal.

Pierre Fabre Oncology

LX-BRH-09-24-2400001

Hospital price (excl. VAT)	
Braftovi® 50mg x 28 caps	€ 596,44
Braftovi® 75mg x 42 caps	€ 1269,76
Mektovi® 15mg x 84 tabs	€ 2382,02

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Braftovi 50 mg and 75 mg hard capsules / Mektovi 15 mg and 45mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Braftovi 50 mg hard capsules: Each hard capsule contains 50 mg of encorafenib. Braftovi 75 mg hard capsules: Each hard capsule contains 75 mg of encorafenib. / Mektovi 15 mg filmcoated tablet: Each film-coated tablet contains 15 mg of binimetinib.- Excipient with known effect: Each film-coated tablet contains 133.5 mg of lactose monohydrate. Mektovi 45 mg film-coated tablets: Each film coated tablet contains 45 mg of binimetinib. Excipient with known effect: Each film coated tablet contains 234.9 mg of lactose monohydrate. **PHARMACEUTICAL FORM:** Hard capsule (capsule). Braftovi 50 mg hard capsules: Orange opaque cap and flesh opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 50mg" on the body. The length of the capsule is approximately 22 mm. Braftovi 75 mg hard capsules: Flesh coloured opaque cap and white opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 75mg" on the body. The length of the capsule is approximately 23 mm./ Film-coated tablet (tablet). Mektovi 15 mg film-coated tablets: Yellow to dark yellow, unscored biconvex, ovaloid film-coated tablets approximately 12 mm in length and 5 mm in width, with the "A" logo debossed on one side of the tablet and "15" on the other side. Mektovi 45 mg film-coated tablets: White to off-white, unscored biconvex, ovaloid film-coated tablets approximately 15 mm in length and 6 mm in width, with "45" debossed on one side. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Melanoma: Encorafenib in combination with binimetinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. Non-small cell lung cancer (NSCLC): Encorafenib in combination with binimetinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600E mutation. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Encorafenib treatment in combination with binimetinib should be initiated and supervised under the responsibility of a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. BRAF mutation testing: Before taking encorafenib, patients must have unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation, metastatic colorectal cancer with confirmation of BRAF V600E mutation or advanced NSCLC with BRAF V600 mutation assessed by a CE-marked in vitro diagnostic (IVD) medical device with the corresponding intended purpose. If the CE-marked IVD is not available, an alternative validated test should be used confirmed by a validated test. The efficacy and safety of encorafenib have been established only in patients with melanoma tumours expressing BRAF V600E and V600K mutations, colorectal tumours expressing a BRAF V600E mutation or NSCLC expressing a BRAF V600E mutation. Encorafenib should not be used in patients with wild type BRAF malignant melanoma, wild type BRAF colorectal cancer or wild-type BRAF NSCLC. Posology: The recommended dose of encorafenib is 450 mg (six 75 mg capsules) once daily, when used in combination with binimetinib. / The recommended dose of binimetinib is 45 mg (three 15 mg tablets or one 45 mg tablet) twice daily approximately 12 hours apart, corresponding to a total daily dose of 90 mg. *Dose modification:* The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib in melanoma of NSCLC indication:** Starting dose: six 75 mg (450 mg) capsules once daily - 1st dose reduction: four 75 mg (300 mg) capsules once daily - 2nd dose reduction: three 75 mg (225 mg) capsules once daily - Subsequent modification: For melanoma indication: There are limited data for dose reduction to 100 mg once daily. Encorafenib should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 100 mg (two 50 mg capsules) once daily. For NSCLC indication: Encorafenib should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 225 mg (three 75 mg capsules) once daily. Administration of encorafenib at a dose of 450 mg once daily as a single agent is not recommended. For patients receiving 45 mg binimetinib twice daily, the recommended reduced dose of binimetinib is 30 mg twice daily. Dose reduction below 30 mg twice daily is not recommended. Therapy should be discontinued if the patient is not able to tolerate 30 mg orally twice daily. If the adverse reaction that resulted in a dose reduction is under effective management, dose re-escalation to 45 mg twice daily may be considered. Dose re-escalation to 45 mg twice daily is not recommended if the dose reduction is due to left ventricular dysfunction (LVD) or any Grade 4 toxicity. If treatment-related toxicities occur when binimetinib is used in combination with encorafenib, then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions where dose reductions are necessary for encorafenib only (adverse reactions primarily related to encorafenib) are: palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES), uveitis including iritis and iridocyclitis and QTc prolongation. If one of these toxicities occurs, see section 4.2. of encorafenib Summary of Product Characteristics (SmPC) for dose modification instructions for encorafenib. If binimetinib is temporarily interrupted, encorafenib should be reduced to 300 mg once daily during the time of binimetinib dose interruption as encorafenib is not well-tolerated at the dose of 450 mg as a single agent. If binimetinib is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued. If encorafenib is temporarily interrupted, binimetinib should be interrupted. If encorafenib is permanently discontinued, then binimetinib should be discontinued. If treatment-related toxicities occur, then encorafenib and binimetinib should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Dose modifications are necessary for binimetinib only (adverse reactions primarily related to binimetinib) for the following: retinal pigment epithelial detachment (RPED), retinal vein occlusion (RVO), interstitial lung disease/pneumonitis, cardiac dysfunction, creatine phosphokinase (CK) elevation and rhabdomyolysis, and venous thromboembolism (VTE). If one of these toxicities occurs, see section 4.2 of binimetinib SmPC for dose modification instructions for binimetinib. Melanoma and colorectal cancer: *For new primary cutaneous malignancies:* No dose modifications are required for encorafenib. *For new primary non-cutaneous RAS mutation-positive malignancies:* it should be considered to discontinue encorafenib permanently. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for selected adverse reactions** [a] *Cutaneous reactions:* Grade 2: Encorafenib / Binimetinib should be maintained. If rash worsens or does not improve within 2 weeks with treatment, encorafenib / binimetinib should be withheld until Grade 0 or 1 and then resumed at the same dose for encorafenib and at the same dose for binimetinib if first occurrence or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 2 - Grade 3: Encorafenib / Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and resumed at the same dose if first occurrence, or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 3. - Grade 4: Encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. *Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES):* Grade 2: Encorafenib should be maintained and supportive measures such as topical therapy should be instituted. If not improved despite supportive therapy within 2 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and treatment should be resumed at same dose level or at a reduced dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld, supportive measures such as topical therapy should be instituted, and the patient should be reassessed weekly. Encorafenib should be resumed at same dose level or at a reduced dose level when improved to Grade 0 or 1. *Uveitis including iritis and iridocyclitis:* Grade 1-3: If Grade 1 or 2 uveitis does not respond to specific (e.g. topical) ocular therapy or for Grade 3 uveitis, encorafenib should be withheld and ophthalmic monitoring should be repeated within 2 weeks. If uveitis is Grade 1 and it improves to Grade 0, then treatment should be resumed at the same dose. If uveitis is Grade 2 or 3 and it improves to Grade 0 or 1, then treatment should be resumed at a reduced dose. If not improved within 6 weeks, ophthalmic monitoring should be repeated and encorafenib should be permanently discontinued. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued and a follow up with ophthalmologic monitoring should be performed. *QTc Prolongation:* QTcF > 500 ms and change ≤ 60 ms from pre-treatment value: Encorafenib should be withheld (see monitoring in section 4.4 of the full SmPC). Encorafenib should be resumed at a reduced dose when QTcF ≤500 ms. Encorafenib should be discontinued if more than one recurrence. - QTcF>500 ms and increased by >60 ms from pre-treatment values: Encorafenib should be permanently discontinued (see monitoring in section 4.4 of the full SmPC). *Liver laboratory abnormalities:* Grade 2 (aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >3x ≤5x upper limit of normal (ULN)): Encorafenib / Binimetinib should be maintained. If no improvement within 4 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to pretreatment/ baseline levels and then resumed at the same dose. / If no improvement within 2 weeks, binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, and then resumed at the same dose. - First occurrence of Grade 3 (AST or ALT >5x ULN and blood bilirubin >2x ULN): Encorafenib / Bnimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - First occurrence of Grade 4 (AST or ALT >20 ULN): Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. Or, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN): It should be considered to permanently discontinue encorafenib/ binimetinib. - Recurrent Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN): Encorafenib / Binimetinib should be permanently discontinued. *Ocular events:* Symptomatic retinal pigment epithelial detachments (RPED) (Grade 2 or 3): Binimetinib should be withheld for up to 2 weeks and ophthalmic monitoring should be repeated including visual acuity assessment. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at same dose. If improved to Grade 2, binimetinib should be resumed at a lower dose. If not improved to Grade 2, binimetinib should be permanently discontinued. - Symptomatic RPED (Grade 4) associated with reduced visual acuity (Grade 4): Binimetinib should be permanently discontinued. - Retinal vein occlusion (RVO): Binimetinib should be permanently discontinued. *Cardiac events:* Grade 2 Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease or asymptomatic, absolute decrease in LVEF of greater than 10 % from baseline that is below lower limit of normal (LLN): LVEF should be evaluated every 2 weeks. If asymptomatic: Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. Binimetinib should be resumed at a reduced dose if all of the following are present within 4 weeks: LVEF is at or above the LLN. Absolute decrease from baseline is 10 % or less. If the LVEF does not recover within 4 weeks, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 3 or 4 LVEF decrease or symptomatic left ventricular dysfunction (LVD): Binimetinib should be permanently discontinued. LVEF should be evaluated every 2 weeks until recovery. *Rhabdomyolysis/Creatine phosphokinase (CK) elevation:* Grade 3 (CK > 5 – 10x upper limit of normal (ULN)) asymptomatic: Binimetinib dose should be maintained and it should be ensured that patient is adequately hydrated. - Grade 4 (CK > 10x ULN) asymptomatic: Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1. It should be ensured that patient has adequate hydration. - Grade 3 or grade 4 (CK > 5x ULN) with muscle symptoms or renal impairment: Binimetinib should be withheld until improved to Grade 0 or 1. If resolved within 4 weeks, binimetinib should be resumed at a reduced dose, or Binimetinib should be permanently discontinued. *Venous thromboembolism (VTE):* Uncomplicated deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) ≤ Grade 3: Binimetinib should be withheld. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at a reduced dose, or if not improved, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 4 PE: Binimetinib should be permanently discontinued. *Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis:* Grade 2: Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1, binimetinib should be resumed at reduced dose, or if not resolved within 4 weeks, binimetinib should be permanently discontinued. - Grade 3 or Grade 4: Binimetinib should be permanently discontinued. [a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for other adverse reactions:** Recurrent or intolerable Grade 2 adverse reactions / First occurrence of Grade 3 adverse reactions: Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - First occurrence of any Grade 4 adverse reaction: Encorafenib / Binimetinib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. Or, encorafenib / binimetinib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 adverse reactions: Permanent discontinuation of encorafenib / binimetinib should be considered. - Recurrent Grade 4 adverse reactions: Encorafenib / Binimetinib should be permanently discontinued. *Duration of treatment:* Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity. *Missed doses:* If a dose of encorafenib is missed, the patient should only take the missed dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose. If a dose of binimetinib is missed, it should not be taken if it is less than 6 hours until the next dose is due. *Vomiting:* In case of vomiting after administration of encorafenib / binimetinib, the patient should not take an additional dose and should take the next scheduled dose. *Special populations: Elderly patients:* No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2 of the full SmPC). *Hepatic impairment:* Patients with mild to severe hepatic impairment may have increased encorafenib exposure (see section 5.2 of the full SmPC). Administration of encorafenib should be undertaken with caution at a dose of 300 mg once daily in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A). No dosing recommendation can be made in patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. Concerning binimetinib, no dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). As encorafenib is not recommended in patients with moderate (Child Pugh B) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C), administration of binimetinib is not recommended in these patients *Renal impairment:* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment based on a population pharmacokinetics (PK) analysis. There are no clinical data with encorafenib in patients with severe renal impairment. Therefore, the potential need for dose adjustment cannot be determined. Encorafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2 of the full SmPC). As for binimetinib, no dose adjustment is recommended for patients with renal impairment (see section 5.2 of the full SmPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of encorafenib / binimetinib have not yet been established in children and adolescents. No data are available. Method of administration: Braftovi / Mektovi is for oral use. The capsules/tablets are to be swallowed whole with water. They may be taken with or without food. The concomitant administration of encorafenib with grapefruit juice should be avoided (see sections 4.4 and 4.5 of the full SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The safety of encorafenib (450 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) has been evaluated in the integrated safety population (ISP) of 372 patients including patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma and BRAF V600E mutant advanced NSCLC (hereafter referred to as the Combo 450 ISP). In Combo 450 ISP, 274 patients received the combination for the treatment of BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (in two Phase II studies (CMEK162X2110 and CLGX818X2109) and one Phase III study (CMEK162B2301, Part 1)), and 98 patients received the combination for the treatment of BRAF V600E mutant advanced NSCLC (in one Phase II study (ARRAY-818-202)) (see section 5.1 of the full SmPC). The most common adverse reactions (>25%) occurring in patients treated with encorafenib administered with binimetinib were fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting, abdominal pain, myopathy/muscular disorders, and arthralgia. The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 257 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the Combo 300 population), based on the Phase III study (CMEK162B2301, Part 2). The most common adverse reactions (>25%) occurring in

patients treated with encorafenib 300 mg administered with binimetinib were fatigue, nausea and diarrhoea. The encorafenib single agent (300 mg orally once daily) safety profile is based on data from 217 patients with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant melanoma (hereafter referred to as the pooled encorafenib 300 population). The most common adverse drug reactions (ADRs) (>25%) reported with encorafenib 300 were hyperkeratosis, alopecia, PPES, fatigue, rash, arthralgia, dry skin, nausea, myalgia, headache, vomiting and pruritus. Tabulated list of adverse reactions: Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and the following frequency convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Adverse reactions:** ***Encorafenib 450 mg in combination with binimetinib (n = 372):*** **Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Common: cuSCC[a]; Skin papilloma* - Uncommon: Basal cell carcinoma* - **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia - **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity[b] – **Metabolism and nutrition disorders:** Not known: Tumour lysis syndrome - **Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral*; Dizziness*; Headache* - Common: Dysgeusia* - Uncommon: Facial paresis[c] - **Eye disorders:** Very common: Visual impairment*; RPED* - Common: Uveitis* - **Cardiac disorders:** Common: LVD[h] - **Vascular disorders:** Very common: Haemorrhagei ; Hypertension* - Common: VTE[j] - **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting*; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea* - Common: Colitis[k] – Uncommon: Pancreatitis* - **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Hyperkeratosis*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*; Alopecia* - Common: Dermatitis acneiform*; PPES; Erythema*; Panniculitis*; Photosensitivity* - **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia*; Myopathy/Muscular disorder[l]; Pain in extremity; Back pain* – Uncommon: Rhabdomyolysis - **Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure* - **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue*; Pyrexia*; Peripheral oedema[m] - **Investigations:** Very common: Blood creatine phosphokinase increased; Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased* ; Transaminase increased* - Common: Blood alkaline phosphatase increased; Blood creatinine increased*; Amylase increased; Lipase increased. *composite terms which included more than one preferred term; [a] includes keratoacanthoma, squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma of skin; [b] includes, but not limited to, angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis and urticaria; [c] includes facial nerve disorder, facial paralysis, facial paresis, Bell's palsy; [h] includes left ventricular dysfunction, ejection fraction decreased, cardiac failure and ejection fraction abnormal; [i] includes haemorrhage at various sites including, but not limited to, cerebral haemorrhage, intracranial haemorrhage, vaginal haemorrhage, heavy menstrual bleeding, intermenstrual bleeding, haematochezia, haemoptysis, haemothorax, gastrointestinal haemorrhage and haematuria; [j] includes, but not limited to, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, embolism, thrombophlebitis, thrombophlebitis superficial, thrombosis, phlebitis, superior vena cava syndrome, mesenteric vein thrombosis and vena cava thrombosis; [k] includes colitis, colitis ulcerative, enterocolitis and proctitis; [l] includes myalgia, muscular weakness, muscle spasm, muscle injury, myopathy, myositis; [m] includes, but not limited to, fluid retention, peripheral oedema, localised oedema, generalized oedema and swelling. When encorafenib was used at a dose of 300 mg once daily in combination with binimetinib 45 mg twice daily (Combo 300) in study CMEK162B2301-Part 2, the frequency category was lower compared to the pooled Combo 450 population for the following adverse reactions: anaemia, peripheral neuropathy, haemorrhage, hypertension, pruritus (common); and colitis, increased amylase and increased lipase (uncommon). Description of selected adverse reactions: *Cutaneous malignancies: Cutaneous squamous cell carcinoma:* In the Combo 450 ISP, cuSCC including keratoacanthomas was observed in 3.0% (11/372) of patients. The median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 6.5 months (range 1.0 to 22.8 months). In the pooled encorafenib 300 population, cuSCC was reported in 7.4% (16/217) patients. For patients in the Phase III study (CMEK162B2301) who developed cuSCC, the median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 2.3 months (range 0.3 to 12.0 months). *New primary melanoma:* In the pooled encorafenib 300 population, new primary melanoma events occurred in 4.1% of patients (9 /217) and was reported as Grade 1 in 1.4% (3/217) of patients, Grade 2 in 2.1% (4/217) of patients, Grade 3 in 0.5% (1/217) of patients and Grade 4 in 0.5% (1/217) of patients. *Ocular events:* In the Combo 450 population, uveitis was reported in 3.5% (13/372) of patients, and was Grade 1 in 0.5% (2/372), Grade 2 in 2.7% (10/372) and Grade 3 in 0.3% (1/372). Visual impairment, including blurred vision and reduced visual acuity, occurred in 23.1% (86/372) of patients. Uveitis and visual impairment were generally reversible. RPED occurred in 22.3% (83/372) of patients, most of them had Grade 1-2 and 1.6% (6/372) had Grade 3 events. RPED was Grade 1 (asymptomatic) in 15.6% (58/372) of patients, Grade 2 in 5.1% (19/372) of patients and Grade 3 in 1.6 % (6/372) of patients. Most events were reported as retinopathy, retinal detachment, subretinal fluid, macular oedema, and central serous chorioretinopathy and led to dose interruptions or dose modifications in 3.8% (14/372) of patients. The median time to onset of the first event of RPED (all grades) was 1.4 month (range 0.0 to 17.5 months). In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, RPED was observed in 12.5% (32/257) of patients with 0.4% (1/257) Grade 4 event. *Left ventricular dysfunction:* In the Combo 450 ISP, LVD was reported in 9.4 % (35/372) of patients. Grade 3 events occurred in 1.3 % (5/372) of patients. LVD led to treatment discontinuation in 0.8% (3/372) of patients and led to dose interruptions or dose reductions in 6.2 % (23/372) of patients. The median time to first occurrence of LVD (any grade) was 5.2 months (range 0.0 to 25.7 months) in patients who developed an LVEF below 50 %. The mean LVEF value dropped by 5.3 % in the Combo 450 ISP, from a mean of 63.3 % at baseline to 58.0 %. LVD was generally reversible following dose reduction or dose interruption. *Haemorrhage:* Haemorrhagic events were observed in 16.7% (62/372) of patients in the Combo 450 ISP. Most events were Grade 1 or 2:13.2% (49/372) and 3.5% (13/372) were Grade≥ 3. Few patients requiring dose interruptions or dose reductions (2.4% or 9/372). Haemorrhagic events led to discontinuation of treatment in 0.8 % (3/372) of patients. The most frequent haemorrhagic events were haematuria in 2.7 % (10/372) of patients, haematochezia in 2.7% (10/372) and rectal haemorrhage in 2.2% (8/372) of patients. Fatal gastric ulcer haemorrhage with multiple organ failure as a concurrent cause of death, occurred in one patient. Cerebral haemorrhage/ intracranial haemorrhage occurred in 1.3% (5/372) of patients with fatal outcome in 4 patients. All events occurred in the setting of new or progressive brain metastases. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, haemorrhagic events were observed in 6.6% (17/257) of patients and were Grade 3-4 in 1.6% (4/257) of patients. *Hypertension:* New onset elevated blood pressure or worsening of pre-existing hypertension were reported in 11.0 % (41/372) of patients treated with the Combo 450 ISP. Hypertension events were reported as Grade 3 in 5.1 % (19/372) of patients, including hypertensive crisis (0.3 % (1/372). Hypertension led to dose interruption or adjustment in 2.2 % (8/372) of patients. Hypertensive adverse reactions required additional therapy in 7.5 % (28/372) of patients. *Venous thromboembolism:* In the Combo 450 ISP, VTE occurred in 4.8% (18/372) of patients, including 1.9% (7/372) of patients who developed pulmonary embolism. VTE was reported as Grade 1 or 2 in 4.0 % (15/372) of patients and Grade 3 or 4 in 0.8 % (3/372) of patients. VTE led to dose interruptions or dose modifications in 1.1% (4/372) patients and to additional therapy in 4.6% (17/372) of patients. *Pancreatitis:* In the Combo 450 ISP, pancreatic enzyme elevation, mostly asymptomatic, was reported. Amylase and lipase elevations were reported in 4.0% (15/372) and 7.8% (29/372) of patients, respectively. Pancreatitis was reported in 0.8% (3/372) of patients. All 3 patients experienced Grade 3 events. Pancreatitis led to dose interruption in 0.3% (1/372) of patients. *Dermatologic reactions: Rash:* In the Combo 450 ISP, rash occurred in 20.4% (76/372) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 1.1% (4/372) of patients. Rash led to treatment discontinuation in 0.8% (3/372) of patients and to dose interruption or dose modification in 2.4% (9/372) of patients. *Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES):* PPES was reported in 5.1% (19/372) of patients in the Combo 450 ISP. All the PPES adverse reactions were either Grade 1 (2.7%) or Grade 2 (2.4%). Dose interruption or dose modification occurred in 1.1% (4/372) of patients. In the Combo 300 arm in Part 2 of the pivotal study, PPES was observed in 3.9% (10/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, PPES was reported in 51.6% (112/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 12.4% (27/217) of patients, Grade 2 in 26.7% (58/217) and Grade 3 in 12.4% (27/217) of patients. PPES led to discontinuation in 4.1% (9/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 23.0% (50/217) of patients. *Dermatitis acneiform:* In the Combo 450 ISP, dermatitis acneiform occurred in 4.0% (15/372) of patients. Dermatitis acneiform was reported as Grade 1 or 2 in 3.8% (14/372) of patients and Grade 3 in 0.3% (1/372) of patients. No event led to treatment discontinuation. Dose modification was reported in 0.5 % (2/372) of patients. *Photosensitivity:* In the Combo 450 ISP, photosensitivity was observed in 4.3% (16/372) of patients. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 reported in 0.3% (1/372) of patients and no event led to discontinuation. Dose interruption or dose modification was reported in 0.3% (1/372) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, photosensitivity was reported in 4.1% (9/217) of patients. All events were Grade 1-2. No event required discontinuation, dose modification or interruption. Facial paresis: In the Combo 450 ISP, facial paresis occurred in 0.8% (3/372) of patients including Grade 3 in 0.3% (1/372) of patients. The events were reversible, and no event led to treatment discontinuation. Dose interruption or modification was reported in 0.3% (1/372) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, facial paresis was observed in 7.4% (16/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 2.3% (5/217); Grade 2 in 3.7% (8/217) and Grade 3 in 1.4% (3/217) of patients. The median time to onset of the first event of facial paresis was 0.3 months (range 0.1 to 12.1 months). Facial paresis was generally reversible and led to treatment discontinuation in 0.9% (2/217). Dose interruption or modification was reported in 3.7% (8/217) and symptomatic treatment including corticosteroids was reported in 5.1% (11/217) of patients. *CK elevation/rhabdomyolysis:* In the Combo 450 ISP, mostly mild asymptomatic blood CK elevation was reported in 23.9% (89/372) of patients. The incidence of Grade 3 or 4 adverse reactions was 5.1 % (19/372). The median time to onset of the first event was 2.8 months (range: 0.5 to 26 months). Rhabdomyolysis was reported in 0.3% (1/372) of patients treated with encorafenib in combination with binimetinib. In this patient, rhabdomyolysis was observed with concomitant symptomatic Grade 4 CK elevation. *Renal dysfunction:* In the Combo 450 ISP, mild, mostly Grade 1, asymptomatic blood creatinine elevation was noted in 9.4% (35/372) of patients treated with the Combo 450. The incidence of Grade 3 or 4 elevation was 0.8% (3/372). Renal failure events, including acute kidney injury, renal failure and renal impairment, were reported in 3.5% (13/372) patients treated with encorafenib and binimetinib with Grade 3 or 4 events in 1.9% (7/372) of patients. Renal failure was generally reversible with dose interruption, rehydration and other general supportive measures. *Liver laboratory abnormality:* The incidences of liver laboratory abnormalities reported in the Combo 450 ISP are listed below: - Increased transaminases: 16.4% (61/372) overall – 6.5% (24/372) Grade 3/ - Increased GGT: 11.3% (42/372) overall – 6.7% (25/372) Grade 3-4. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, the incidences of liver laboratory abnormalities are listed below: - Increased transaminases: 13.2% (34/257) overall – 5.4% (14/257) Grade 3-4/ - Increased GGT: 14.0% (36/257) overall – 4.7% (12/257) Grade 3-4. *Gastrointestinal disorders:* In the Combo 450 ISP, diarrhoea was observed in 41.7% (155/372) of patients and was Grade 3 or 4 in 3.8% (14/372) of patients. Diarrhoea led to dose discontinuation in 0.8% of patients and to dose interruption or dose modification in 8.1 % of patients. Constipation occurred in 24.7% (92/372) of patients and was Grade 1 or 2. Abdominal pain was reported in 28.5% (106/372) of patients and was Grade 3 in 2.2 % (8/372) patients. Nausea occurred in 46.0% (171/372) with Grade 3 observed in 3.0% (11/372) of patients. Vomiting occurred in 31.2% (116/372) of patients with Grade 3 reported in 1.9% (7/372) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, nausea was observed in 27.2% (70/257) of patients and was Grade 3 in 1.6% (4/257) of patients. Vomiting occurred in 15.2% (39/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. Diarrhoea occurred in 28.4% (73/257) of patients with Grade 3 reported in 1.6% (4/257) of patients. Gastrointestinal disorders were typically managed with standard therapy. *Anaemia:* In the Combo 450 ISP, anaemia was reported in 23.1 % (86/372) of patients; 7.0% (26/372) of patients had Grade 3 or 4. No patients discontinued treatment due to anaemia, 3.2 % (12/372) required dose interruption or dose modification. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, anaemia was observed in 9.7% (25/257) of patients with Grade 3-4 reported in 2.7% (7/257) patients. *Headache:* In the Combo 450 ISP, headache occurred in 18.8% (70/372) of patients including Grade 3 in 1.1% (4/372) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, headache was reported in 12.1% (31/257) of patients and was Grade 3 in 0.4% (1/257) of patients. *Fatigue:* In the Combo 450 ISP, fatigue occurred in 48.1% (179/372) of patients including Grade 3 or 4 in 4.3% (16/372) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, fatigue was observed in 33.5% (86/257) of patients with 1.6% (4/257) Grade 3-4 events. Special populations: *Elderly:* In patients treated with Combo 450 ISP (n = 372), 230 patients (61.8 %) were < 65 years old, 107 patients (28.8 %) were 65 -74 years old and 35 patients (9.4 %) were aged > 75. No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients (≥ 65) and younger patients except diarrhoea and pruritus that were more frequently reported in elderly patients. In the age subgroup of patients aged ≥ 75 years, Grade 3 adverse reactions (62.9% vs 47.5%), adverse reactions (all grades) requiring dose modification of any study drug (60.0% vs 48.1%) or leading to treatment discontinuation (25.7% vs 7.4%) were more frequently reported than in patients <75 years. The most common adverse reactions reported with a higher incidence in patients aged ≥ 75 years compared to patients aged < 75 years included fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting and anaemia. 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: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products, www.afmps.be, Vigilance Division, Website: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pierre Fabre Médicament, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, France. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** Braftovi 50 mg hard capsules: EU/1/18/1314/001 28 hard capsules, EU/1/18/1314/003 112 hard capsules; Braftovi 75 mg hard capsules: EU/1/18/1314/002 42 hard capsules, EU/1/18/1314/004 168 hard capsules; Mektovi 15 mg film-coated tablets: EU/1/18/1315/001 84 film-coated tablets , EU/1/18/1315/002 168 film-coated tablets. Mektovi 45 mg film-coated tablets: EU/1/18/1315/003 28 film-coated tablets , EU/1/18/1315/004 56 film-coated tablets. **STATUS OF DELIVERY:** Medicine subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 08/2024. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

Pierre Fabre
Oncology

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(encorafenib) capsules (binimetinib) tablets

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

Ce que votre voix dit de vos habitudes tabagiques

Le LIH identifie un biomarqueur vocal du tabagisme

S'appuyant sur leur programme de recherche phare Colive Voice, les chercheurs du *«Deep Digital Phenotyping Lab»* du département de médecine de précision (DoPH) du LIH ont mis au point un nouveau biomarqueur vocal digital qui peut être utilisé dans la recherche clinique et épidémiologique pour évaluer le statut tabagique de manière rapide et précise à l'aide d'enregistrements audio. Cette technologie innovante permet de différencier les fumeurs des non-fumeurs avec une grande précision, indépendamment du sexe et de la langue parlée.

Les incohérences fréquentes, les données manquantes et les informations biaisées nécessitent des méthodes supplémentaires d'identification et de validation du statut tabagique.

Le tabagisme: un défi global

Le tabagisme est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et la principale cause évitable de maladie et de mortalité, étant responsable de plus de huit millions de morts par an, dont 1,3 million de non-fumeurs affectés par le tabagisme passif. Les effets négatifs du tabagisme sur la santé comprennent des problèmes immédiats, tels que le stress oxydatif, et des conséquences à long terme, comme la multiplication par 2 à 4 du risque de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral, le développement d'au moins 12 types de cancer et, en fin de compte, la mort de la moitié des personnes qui n'arrêtent pas de fumer.

Une variable épidémiologique difficile à évaluer

Pour ces raisons, le statut tabagique est l'une des principales variables évaluées dans la recherche clinique ou épidémiologique, par exemple lors du suivi de la réponse à un traitement. De plus, en raison des effets socioéconomiques complexes que cette habitude entraîne, l'identification et la validation du statut tabagique sont devenues des données essentielles pour un large éventail d'études interdisciplinaires. Cependant, bien que les informations sur le statut tabagique puissent être disponibles dans les formulaires de dossiers médicaux utilisés par les médecins ou dans les questionnaires autodéclarés, les inco-

hérences fréquentes, les données manquantes et les informations biaisées nécessitent de méthodes supplémentaires pour évaluer objectivement ce facteur et faciliter les études de population à grande échelle et la surveillance des soins de santé à distance. De plus, des mesures objectives qui ne comportent pas la divulgation d'informations personnelles sensibles associées au comportement tabagique sont importantes pour réduire le risque de fausses déclarations en raison de la stigmatisation sociale.

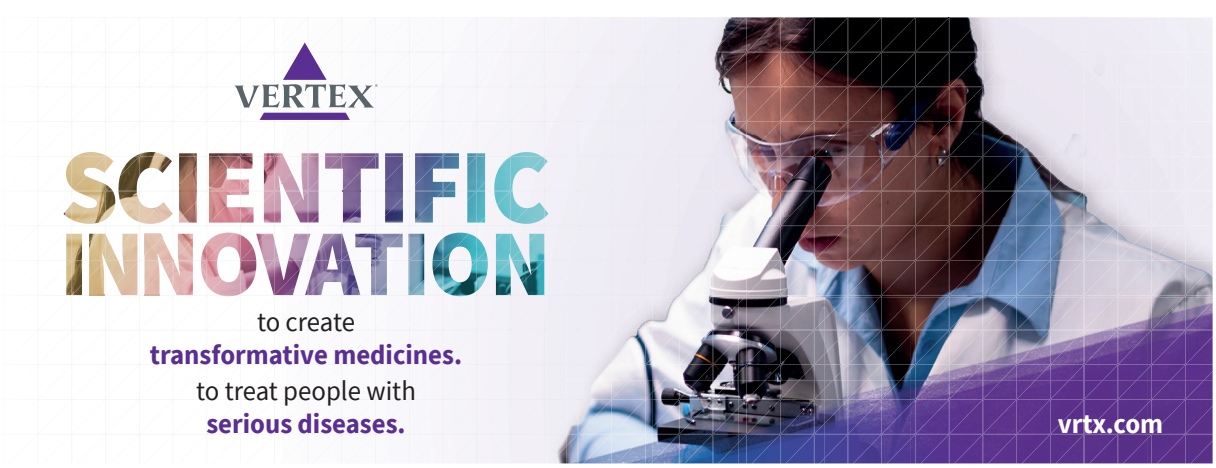
La voix, une précieuse source de données

La voix est une source de données riches, non invasives et peu coûteuses à collecter. Elle est capable de fournir des informations sur la santé du corps humain, comme l'a prouvé l'utilisation de biomarqueurs vocaux dans les applications de santé et dans la pratique clinique. La mise en œuvre d'outils d'intelligence artificielle (IA) pour explorer et obtenir des informations à partir des données audio renforce davantage l'efficacité des biomarqueurs vocaux numériques dans le diagnostic, la prédiction des risques et la surveillance de divers résultats et symptômes cliniques.
«Dans ce contexte, les caractéristiques vocales offrent un grand potentiel en tant qu'outil d'évaluation du statut tabagique. En effet, les fumeurs sont plus susceptibles de connaître des changements vocaux que les non-fumeurs, car le tabagisme affecte divers aspects de la fonction et de la qualité vocales, notamment les changements acoustiques et l'irritation des cordes vocales, et serait responsable de plus de 70% des cas de carcinome épidermoïde du larynx», explique Hanin Ayadi du *«Deep Digital Phenotyping Lab»* au DoPH. *«Nous avons donc cherché à analyser les effets de la fumée de tabac sur la voix et à mettre au point un biomarqueur vocal spécifique au sexe et à la langue pour l'identification automatique du statut tabagique»*, explique-t-elle.

Un biomarqueur spécifique au genre et à la langue

L'équipe de recherche s'est appuyée sur des méthodes avancées d'analyse de données et d'intelligence artificielle pour analyser 3.996 enregistrements vocaux de 1.332 participants au programme de recherche phare Colive Voice. Les chercheurs ont noté que le tabagisme a des effets plus importants sur la voix féminine que sur la voix masculine. En effet, chez les femmes, le tabagisme abaisse la fréquence fondamentale de la voix, c'est-à-dire le nombre de fois par seconde où les cordes vocales vibrent lors de l'émission de sons vocaux, ainsi que le rapport harmonique-bruit moyen, une mesure qui quantifie la quantité de bruit dans le signal vocal, en plus d'autres caractéristiques associées à différentes qualités de voyelles dans les sons de la parole. Cela indique que le tabagisme affecte la résonance du conduit vocal et la bonne articulation. Au contraire, moins de différences entre fumeurs et non-fumeurs ont été observées chez les hommes. La plus grande vulnérabilité de la voix féminine à la fumée pourrait s'expliquer par des différences anatomiques et physiologiques entre les deux sexes, dont, pour les femmes, des cordes vocales plus courtes et des fluctuations hormonales plus importantes pouvant affecter le larynx, entre autres.
Par la suite, en combinant une série de caractéristiques vocales, les chercheurs ont réussi à prédire le statut tabagique avec une précision allant jusqu'à 72% pour les femmes anglophones et jusqu'à 72% pour les hommes francophones, fournissant ainsi un biomarqueur vocal spécifique au genre et à la langue pour distinguer les fumeurs de ceux qui n'ont jamais fumé.
«En substance, nous avons démontré que l'effet du tabagisme sur la voix présente des disparités selon le sexe et la langue, ce dont nous avons tenu compte en élaborant différentes combinaisons de caractéristiques vocales pour mettre au point notre nouveau biomarqueur vocal», résume le Dr Guy Fagherazzi, directeur du DoPH et auteur correspondant de l'étude. *«Notre travail jette les bases de l'identification automatique des habitudes tabagiques à partir de la voix enregistrée en situation réelle, ce qui constitue un moyen efficace, non invasif et peu coûteux de surveiller cette pratique malsaine dans le cadre d'études cliniques et épidémiologiques»*, conclut-il.

L'étude a été publiée en août 2024 dans la revue *«Digital Biomarkers»* sous le titre complet *«Digital vocal biomarker of smoking status using ecological audio recordings: results from the Colive Voice study»*. ■



Sandrine Stauner-Facques

Luxe et sérénité dans les pas des Ducs de Bourgogne

À deux heures de Paris, le Château de Vault-de-Lugny se situe aux portes du parc du Morvan, dans le sud de l'Yonne. Passé ses fortifications du XIVe siècle et ses douves, découvrez une demeure majestueuse au cœur d'un domaine de 40 hectares.

Le potager du Château, sans pesticides, fournit plus de 80% des fruits et légumes utilisés.

Dans les années 60, le père d'Elisabeth acquiert le Château de Vault-de-Lugny, alors entièrement à rénover, grâce à une petite annonce. À l'époque, Elisabeth travaille à Paris dans l'entreprise familiale, fournisseur de produits de la mer pour les palaces. Marquée par ses voyages d'enfance, elle rêve déjà d'y ouvrir un hôtel et un restaurant gastronomique.

Ce rêve se réalise 20 ans plus tard, avant qu'elle ne rencontre son mari Pascal, avec qui elle dirige l'établissement. Ensemble, ils se définissent comme des artisans de l'hôtellerie: ils offrent un service personnalisé grâce à un nombre limité de chambres.

L'hébergement: Un sommeil princier

Les 16 chambres climatisées, dont 3 suites, allient tradition et modernité avec Wi-Fi et confort contemporain. Chaque chambre, unique, respecte l'esprit du château: cheminées d'époque, parquets d'origine, hauts plafonds à la française, baldaquins romantiques et tissus précieux. Les salles de bain marient vasques en marbre et baignoires à l'ancienne. La majestueuse Chambre du Roy, autrefois dédiée aux rois de France, se distingue par son plafond restauré à fleurs de lys selon les techniques du XVII^{e} siècle, offrant un luxe intemporel.

La cuisine d'un chef étoilé

Franco Bowanee, formé par Nizam Peero et Paul Bocuse, propose une cuisine moderne aux accents exotiques, distinguée par une étoile Michelin après dix ans au Château de Vault-de-Lugny. Le potager du Château, sans pesticides, fournit plus de 80% des fruits et légumes utilisés. La carte, renouvelée chaque mois, inclut des options végétariennes et sans gluten. La chef pâtissière, Karina Laval, a été élue Chef pâtissière Bourgogne Franche-Comté 2024 par le Gault & Millau.

Le parc, les activités proposées

Le parc du Château de Vault-de-Lugny abrite paons, chevaux et pintades en liberté. Les hôtes peuvent pêcher dans la rivière, participer à une chasse aux truffes dès septembre, ou se détendre dans la piscine intérieure chauffée à 30°, située dans une cave voûtée et privatisable pour des événements.

Le lieu est idéal pour découvrir la région. L'hôtel se trouve à 30 min de Chablis pour des dégustations, 15 min de Vézelay, patrimoine mondial de l'UNESCO, et 1 h de l'abbaye de Fontenay, également patrimoine mondial de l'UNESCO. Tout y est: sport, œnologie et culture… ■

Château de Vault-de-Lugny
11 Rue du Château - 89200 Vault-de-Lugny - Tél.: +33 3 86 34 07 86 - lugny.fr
l'hôtel et le restaurant sont ouverts tous les jours de mi-mars à mi-novembre

Concert

Rag'n'Bone Man

Avec son style unique mêlant soul, blues et pop, Rag'n'Bone Man s'est imposé comme l'une des voix les plus marquantes de la scène musicale internationale.

Sa prestation promet une expérience musicale intense, pleine d'émotions et de passion. Un artiste hors du commun, primé aux BRIT Awards, qui a su captiver les foules avec son authenticité et ses textes profondément émouvants.

Préparez-vous à vivre une soirée inoubliable avec le célèbre chanteur britannique connu pour sa voix puissante et ses performances électrisantes.

Ce talent incomparable, révélé au monde entier avec des titres comme *«Human»* et *«Skin»*, vous fera vibrer au rythme de ses plus grands succès, mais aussi de ses nouvelles créations.

Dimanche 1er décembre à Luxexpo The Box
Ouverture des portes à 19h
Tarif: 54,30€
atelier.lu

Sport

Patinoire de Kockelscheuer rénovée

Après 50 ans d'existence, la patinoire de Kockelscheuer se réinvente pour offrir à ses visiteurs une expérience encore plus incroyable! Que vous soyez un passionné de patinage ou simplement en quête d'une activité amusante à partager en famille ou entre amis, cette patinoire modernisée est le lieu idéal pour passer un moment inoubliable. Bonne nouvelle pour les passionnés de sports de glace! Les clubs pourront désormais s'entraîner tout au long de l'année sans interruption grâce aux nouvelles installations. Que vous soyez hockeyeur, patineur artistique ou simple amateur, cet espace vous est entièrement dédié! La patinoire de Kockelscheuer vous offre un lieu d'amusement, de convivialité et d'émotions fortes. Les adeptes de glisse y trouveront leur bonheur.

42, rue de Bettembourg à Kockelscheuer
Roeser - kockelscheuer.com

Concert

Caravan Palace

Caravan Palace revient avec un nouveau et cinquième album *«Gangbusters Melody Club»*, un mélange cinglant et exaltant de sons vintage et d'électronique. Un cocktail musical insolite et unique aux sonorités jazz et au swing des années folles qui leur vaut un succès international qui continue de s'écrire et de se confirmer au fil de leurs sorties d'albums, de leurs tournées mondiales ou de leurs clips à l'univers déjanté et addictif.

En une dizaine d'années, le groupe passe ainsi du statut de sensation live de la scène parisienne à celui de phénomène pop mondialement viral. Leurs stats donnent le tournis: 2 milliards de streams sur YouTube, 800.000 millions sur Spotify... Ils sont un des très rares groupes français à avoir été couronnés de platine aux États-Unis.
Sur scène, Caravan Palace se mue en sextet débridé, capable d'embraser n'importe quelle salle de concert ou festival, de Coachella à Glastonbury en passant par Paléo ou Rock en Seine. Un retour à ne pas manquer!

Jeudi 21 novembre au CHAPITO du Casino 2000 à 20 h. Tarif: 39€
casino.lu

La **promesse** d'une **belle journée!**

ozawade® (Pitolisant)

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

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

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

[1] Resume des Caracteristiques Produit OZAWADE 09-2023
[2] JC Schwartz 2011. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. Br J Pharmacol. 2011 Jun;163(4):713-21.

* SDE = Somnolence diurne excessive
SAHOS = Syndrome d'Apnée-Hypopnée Obstructive du Sommeil

063/10/2023 - Novembre 2023

PROPHAC

bioprojet

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

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

Octobre 2024

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

Lieu: Forum Geesseképpchen
Info: cesas.lu

Mardi 22 octobre
LE SPECTRE DE L'AUTISME VERSUS (OU AVEC ?) TDAH: Caractéristiques, formes, diagnostics différentiels, troubles associés, interactions avec le fonctionnement quotidien, chances et pronostic

Lieu: Salle Edmond Dune - CHNP Ettelbrück
Info: alformec.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 Geesseképpchen
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

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

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

Lundi 25 novembre de 17h à 19h
PRÉSENTATION ANNUELLE DES AVANCÉES DES TRAVAUX DU PLAN NATIONAL ANTIBIOTIQUES 2018-2024

Lieu: Direction de la santé, 2A rue Thomas Edison, L-1445 Strassen
Info: sante.public.lu

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

Samedi 30 novembre de 8h30 à 16h
L'HORIZON ONCOLOGIQUE, INNOVATION SCIENTIFIQUE ET PRÉVENTION INTÉGRÉE

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

Décembre 2024

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

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

Mardi 10 décembre de 19h à 20h30
QUE RESTE-T-IL DU TRAITEMENT «TOUT EN UN TEMPS POUR LA MOBILISATION PRÉCOCE» 50 ANS APRÈS?

Lieu: Hôpital Kirchberg - Auditoire Hôpital Kirchberg, 1er étage
Info: hopitauxschuman.lu

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

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

Samedi 14 décembre de 9h à 14h
JOURNÉE SUR L'ACTIVITÉ PHYSIQUE THÉRAPEUTIQUE EN KINÉSITHÉRAPIE

Lieu: Groupe HRS - Congrégation des Sœurs Franciscaines, 50 Avenue Gaston Diderich, L-1420 Belair
Info: hopitauxschuman.lu

SYNDROME DE DIOGÈNE

Semper LUXEMBOURG MADE IN LUXEMBOURG

dsb communication

Rédaction
redaction@semper.lu

Régie commerciale
sales@semper.lu

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

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

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

www.dsb.lu

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

▼ 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 notoire :* 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 × 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 (voir rubrique 5.2 dans le RCP). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (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 cidessous 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 × 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®▼
(atogepant) 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 chronique[1]

Concentration plasmatique maximale atteinte en 1 à 2 heures environ[1]

Demi-vie d'élimination environ 11 heures[1]

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® (atogepant) 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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Ryeqo est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer : dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ; dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement par Ryeqo doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose. Posologie : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. Perte de DMO et ostéoporose : Un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 ans 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.

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

Mode d'administration : Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormonodépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques :** Fréquent : Irritabilité. Diminution de la libido (inclut une diminution de la libido, une perte de libido et un trouble de la libido). **Affections du système nerveux :** Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections vasculaires :** Très fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. Peu fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Alopécie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angiœdème. 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.

Ryeqo®
rélugolix, estradiol et acétate de noréthistérone

Le 1er antagoniste oral de la GnRH avec une thérapie de substitution† pour le traitement symptomatique de l'endométriose en Europe[3].

CETTE DOULEUR N'EST PAS DUE À L'ENDOMÉTRIOSE

CETTE DOULEUR, JE L'AI CHOISIE

Maintenant 100% remboursé*

- 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 osseuse[1-3]
- Inhibe l'ovulation et offre une contraception adéquate après 1 mois de traitement[3**]
- Bonne tolérance[1-3]
- 1 comprimé par jour, par voie orale[3]

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

GEDEON RICHTER
Health is our mission