Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

COMPANY OF THE PROPERTY OF THE

BIOLOGIE CLINIQUE

Rôle du laboratoire dans la prise en charge des infections urinaires

Accès aux images médicales via le DSP

Post-ESC 2024

Voyage au cœur de la cardiologie



Implication des patients dans la **recherche** au Luxembourg

POINT DE VUE

Acupuncture: où en sommes-nous?
Une contribution du Dr Vincent Mauron

ERS CONGRESS 2024

Asthme, BPCO, VRS, toux chronique, hypertension pulmonaire...

FOCUS

- Dyslipidémie et maladies cardiovasculaires
- Amylose ATTR: arsenal 2024

BIPRESSIL
Bisoprolol fumarate | Perindopril arginine

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

SERVIER *

MAVENCLAD 10mg 1 comprimé MAVENCLAD 10mg 4 comprimés MAVENCLAD 10mg 6 comprimés

Prix ex-usine HTVA

€ 1.755,<u>50</u>-€ 7.022,00 € 10.533.00



MAVENCLAD® cladribine tablets

THERE'S MORE TO LIFE THAN MS

Choose MAVENCLAD® early on

Packaging is for illustration purposes only and may look different in your country

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MEDICAMENT MAYENCIAD 10 mg comprimés, 1 comprimé MAYENCIAD 10 mg comprimés, 4 comprimés MAVENCIAD 10 mg comprimés, 5 comprimés MAVENCIAD 10 mg comprimés, 6 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 7 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 7 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 7 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 8 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 8 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 9 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 9 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 9 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 9 comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés MAYENCIAD 10 mg comprimés, 9 comprimés MAYENCIAD 10 mg co comprimés, 8 comprimés COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé contient 10 mg de cladribine. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé. Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre, portant la lettre « C » gravée sur une face et le nombre « 10 » sur l'autre face **Indications thérapeutiques** MAYENCIAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP. <u>Posologie</u> La dose cumulée recommandée est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est compose de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Si nécessaire pour des raisons médicales (par exemple, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise), le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum. Chaque semaine de traitement est composée de 4 au 5 jours au cours desquels le patient regoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé[s]) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous. Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne comprés quotidienne unique, selon son poids corpore le propriée de la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne comprés de la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne Après a in les 2 yeurs de trainerient, auton trainerient supplientement plus duationer les sern nécessirie au cours des anniese 3 et 4. La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pos été étudie. Conditions requises pour l'instauration et la poussuire du traitement le nombre de lymphocytes doit être : • normal avant l'instauration du traitement lors de de l'année 1; • • d'au moins 800 cellules/mm² avant le second cycle de traitement de l'année 2. Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir de comprimés de cladribine. Répartition de la dose La répartifion de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant 40 kg n'a DOS

MERCK

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

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

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

Tableau 2 Nombre de comprimés par jour de la semaine

MAVENCLAD

and a remain as temperature par jour as in remains					
Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cas d'oubli. la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement. Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours. *Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale* Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement. <u>Populations particulières</u> Insuffisance rénale: Aucune étude soécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance nale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire. La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, la cladribine est contre-indiquée chez ces patients. Insuffisance <u>hépatique</u>: Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ca le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine est considéré comme négligeable (voir rubrique 5.2). En l'absence de données, l'utilisation de la dadribine n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6) citez les poients direitos di insulisatione inegunique mouere ou severe (socie de chiur-vigil > 6). Patients âgés. En cas d'utilisation de la cladinitien chez des potients dissé, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de MAVENCIAD hez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration MANIACIO à l'activité de l'activité d MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longtemps que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est pasé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les laver soigneusement après la prise. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection chronique active (tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur. Affection maligne évolutive. Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min). Forosesse et allatiement. **Effets indésirables** <u>Résumé du profil de sécurité</u> <u>1</u> Les effets indésirables les jus perfinents d'un point de vue clinique sont la lymphopénie (25,6%) et le carona (3,0%). L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 a 200 cellules/mm²) au c pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de gradé 3 ou 4. <u>Tableau</u> des <u>effets indésirables</u>: Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études

portent sur un total de 923 patients. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont signalés par un astérisque [*]. Les catégories de pharmacovigilance post-commercialisation sont signales par un astérisque [*]. Les catégories de frequence utilisées criaprès répondent aux définitions suivantes : risé frequent (≥ 1/10), frequent (≥ 1/10, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/1000, < 1/1000), très rare (< 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infections : Fréquent : Heighe blucci), cano touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. Affections hématologiques et du système lymphatique : Très fréquent : Lymphopeine. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. Affections du système immunitaire : Fréquent : Réchords d'hypesensibilité ; telles que pruip, utricaire, évalipin cutunée et de rares cas d'angio-eadème. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Fréquent : Europino autonée, alopéée. Description de certains effets indésirables porticuliers turnéhopéeine : à truption cutanée, alopéée. Description de certains effets indésirables porticuliers turnéhopéeine : à truption cutanée, alopéée. Description de certains effets indésirables porticuliers turnéhopéeine : à truption cutanée, alopéée. Description de certains effets indésirables porticuliers turnéhopéeine : à truption cutanée, alopéée. Description de certains effets indésirables porticuliers turnéhopéeine : à truption cutanée, alopéée. Description de certains effets indésirables porticuliers turnéhopéeine : à truption cutanée, alopéée. Description de certains effets indésirables porticuliers turnéhopéeine : à truption cutanée, alopéée. Description de certains effets indésirables porticuliers turnéhopéeine. emercians see au peace et un 1050 seus comune. Frequent : Autorian des études cliniques, 20% à 25 % des patients traites par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladifibire sur 2 ans en monothérajo ent développé une lymphopénie transitionie de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée cite; moitrs de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant oosevee onez moins de 1% des panems. La proportion a plus importante de panems présentant une lymphopénie de gradé 3 ou 4 det écloservée 2 mois après la première prise de cladifilier de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de gradé 3 lars de l'année 1 et de l'année 2,7 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de gradé 3 lars de l'année 1 et de l'année 20,1 ket a luquart des patients, un retour ou nombre de l'année 20,1 ket a luquart des patients, un retour ou nombre de l'année 20,1 ket a luquart des patients, un retour ou nombre de l'année 20,1 ket a luquart des patients, un retour du nombre de l'année 20,1 ket a l'année 3 de l'année 20,1 ket a l'année 3 de l'année 20,1 ket a l'année 3 de l'année réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladifiaire et les conditions requises pour l'instauration et la pousuite du traitement par cladifiaire deivent être scrupuleusement respectées. <u>Affections molignes</u> Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités ovec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de claditibine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par claditibine (10 événements rapportés chez 3 414 patient-années [0,29 évènement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années]), 15 évènement pour 100 patient-années]). Hypersensibilité Au cours des études cliniques menées chez des patients traités avec une doss cumilée de 3,5 mg/kg de cladibline par voie aule, des réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les politents traités par la dadribine (11,8 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (8,4 %). Des réactions d'hypersensibilité groves ont été observées chez 0,3 % des patients traités par la cladibline et aucun cas n'a été observé les chez 0,3 % des patients traités par la cladibline et aucun cas n'a été observé les patients ayant reçu le placebo. Les réactions d'hypersensibilité ont conduir à l'arrêt du traitement chez 0.4 % des patients traités par la cladribine et chez 0.3 % des patients ayant recu le placebo. 1947 à ues putients interes plut à dudinité et diez à vu des putients optiminées de pluteur. Affeitites hépartiques Agrès la mise sur le marché du médicioment, des cas peu fréquents d'attletines hépartiques, y compris des cas graves et des cas ayant conduit à l'arrêt du traitement, ont été signalés en association temporelle avec MAYENCLAD. Les élévations transitoires des transaminases seiques étaient généralement supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des cas solés d'élévations transfloires des transaminases sériques allant jusqu'à 40 fois la ISN et/ou des cas d'hépatites symptometiques avec élévation transfloire de lo biliubine et ictère and été observés. Le délai d'apparition était variable, la plupart des cas suvenant dans les 8 semaines après le premier cycle de traitement (voir rubrique 4.4). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament es importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps. be Division Vigiliance Site internet: www.notifierunreffetindesirable.be e-moil: gdc@fggg-gfmps.be Luxembourg Centre Régiond de Pharmacovigliance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site Internet: www.notifierunreffetindesirable.be e-moil: <a href="https://doi.org/10.1007/j.j.gg/gg-gfmps.be e-moil: <a href="https://doi.org/10.1007/j.j.gg-gfmps.be e-moi Gustav Mollepilein 102, 1082 MA Amsterdom, Prys-Bos NUMERO(S) D'AUTORISATION

DE MISE SUR LE MARCHE EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002

(4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005

(7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés), EU/1/17/1212/006

REPRESENTANT LOCAL: Merick n.v./s.a., lldefonse Vandammestraat 5/78, 1560

Hoeiland, Belgique MODE DE DELLYRANCE Médicoment sur prescription médicale. DATE D'APPROBATION DU TEXTE: 07/2024

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

Edito



La gabegie de l'heure tudesque

Le 13 octobre dernier, le fraîchement nommé Premier ministre français Michel Barnier a été interpellé par l'ACHED - Association Citoyenne pour une Heure Équitable et Durable, association qui milite depuis 1983 pour «la fin de l'heure d'été double».

À l'origine de cette association: un confrère pédiatre néonatologue, le Pr Boris Sandler, qui avait constaté les effets du changement d'heure sur les enfants et les personnes fragiles. Depuis, l'ACHED a milité pour la suppression de l'alternance entre heure d'été et heure d'hiver, mais avant tout pour la suppression des deux heures de décalage avec le soleil en été¹.

L'histoire est connue: sous l'Occupation allemande, c'est d'abord la zone occupée administrée par le commandement territorial allemand Militärbefehlshaber Frankreich qui est mise à l'heure allemande: GMT+1 en hiver, et GMT+2 en été. Le régime de Vichy étendra ensuite l'heure allemande à tout le pays à la demande de... la SNCF (qui avait du mal à gérer les correspondances à la ligne de démarcation). À la Libération, on supprimera l'heure d'été, mais le continent restera à l'heure de Berlin. Et c'est ainsi que, depuis le retour de l'heure d'été en 1976 en pleine crise pétrolière, les pays les pays le plus à l'ouest du continent vivent chaque été en décalage de deux heures environ avec le soleil.

Ce changement dont personne ne veut plus

D'efficacité discutée sur le plan économique, et de plus en plus contesté en raison de ses impacts sur la santé, le changement d'heure a fait l'objet d'une consultation organisée par la Commission européenne en 2018: 83 % des 4,6 millions de citoyens ayant pris part à ce sondage se sont prononcés en faveur de la suppression du changement d'heure.





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

 \bigcirc

La suppression étant déjà soutenue par une résolution du Parlement européen adoptée en février 2018, le président de la Commission - Jean-Claude Juncker - a proposé aux États membres la suppression du changement d'heure à partir de 2019. Cette décision a été approuvée par le Parlement européen le 26 mars 2019. Condition toutefois: se mettre d'accord sur le choix du fuseau horaire définitif. Constatant que le consensus ne serait pas facile à trouver, fin octobre, les États membres de l'Union européenne reportent la décision à 2021. On connaît la suite: la pandémie de COVID-19 est passée par là, et, depuis 2021, le changement d'heure continue de se répéter deux fois par an.

Santé: changement d'heure et heure d'été double

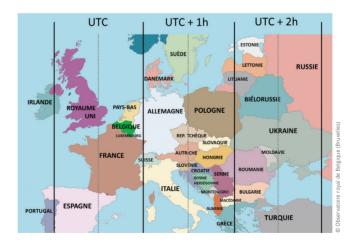
Les répercussions pour la santé du changement d'heure que l'on peut retrouver dans la littérature sont de deux ordres. D'une part les effets transitoires, pendant environ une semaine après chaque changement d'heure: manque de sommeil, accidents cardiovasculaires, accidents de travail et de la circulation. D'autre part, des effets durables, liés à l'heure d'été double, comme des troubles de l'endormissement, une augmentation du temps éveillé, voire une progression des suicides et de la consommation de somnifères.

Le Luxembourg directement concerné

C'est en France, en Belgique et aux Pays-Bas, que les observations des effets de l'heure d'été sur la santé sont les plus nombreuses. Et pour cause: comme le montre la carte ci-dessous, ces pays - et le Luxembourg n'y échappe pas - font partie du même fuseau horaire «solaire» que le Royaume-Uni².

Jean-Claude Juncker ne s'y était pas trompé. La présidente actuelle de la Commission européenne serait-elle trop tudesque pour réveiller ce dossier en état de mort cérébrale depuis 5 ans?

Dr Eric Mertens



- 1. Fondée en 1983 soit 7 ans après la mise en place du changement d'heure, l'ACHED a recueilli dans les années '80 plusieurs centaines de milliers de signatures contre l'heure d'été. Son action la fait apparaître dans les documents et rapports du Conseil de l'Europe (2001) et de la Commission européenne (2017). En France, elle est aussi présente dans les rapports du Sénat, le fameux rapport *Faut-il en finir avec l'heure d'été* (1997), et fut défendue par Corinne Lepage pour une action auprès de la Cour de justice de l'Union Européenne.
- 2. Notre temps solaire est celui du méridien de *Greenwich (Greenwich Mean Time*, GMT), le temps universel (UT), maintenant désigné Temps universel coordonné (UTC).

Prix public : 179,86 €

▼ 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) COMPOSTITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient: Antigène F du VRS du sous-groupe A stabilisé en forme préfusion¹2 60 microgrammes (Antigènes du VRS) tglycoprotéine 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

CLINIOUES 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. <u>Population</u> 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 nas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments. Pour les instructions concernant la reconstitution et la manipulation du médicament avant adminis tration, 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 %).

ABRYSVO® V Respiratory Syncytial Virus Vaccine (bivalent, recombinant) CHAQUE RESPIRATION D'UN NOUVEAU-NÉ COMPTE Protégez-les contre le VRS dès leur première respiration Le premier vaccin contre le VRS avec deux indications1: 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. 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. Abrysvo® est un des produits recommandés par le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses pour la saison VRS 2024-2025 pour la prévention du VRS chez les enfants.2 Portrait d'acteur VRS = virus respiratoire syncytial

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 mo-

dérée et se sont résolues dans les 1 à 2 jours suivant leur apparition. <u>Tableau mentionnant les effets indésirables</u> 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 (≥ 1/1000, < 1/10); Rare (≥ 1/10000, < 1/1000); 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)

Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. File nermet 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 BRUXFUES 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://quichet. public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html). TITULAIRE L'AUTORISATION MISE SUR LE MARCHÉ Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgique NUMÉRO(S) D'AU-TORISATION 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 RENOU-VELLEMENT DE L'AUTORI-SATION 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 IOUR DU TEXTE : 08/2024

Références : 1. Abrysvo. Résumé des caractéristiques du produit. https://basededonneesdesmedicaments.be/ usage-humain

2. Conseil Supérieur des maladies infectieuses. Luxembourg : CSMI ; mars 2024.

240630 - Septembre 2024

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 (l'effet indésirable

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 co	njonctif	
Myalgie	Très fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'admi	nistration	
Douleurs au site de vaccination	Très fréquent Très fréquent	
Rougeur au site de vaccination	Fréquent	Fréquent
Gonflement au site de vaccination	Fréquent Fréquent	



Opzelura 15 mg/g cream 830.50€

Reimbursement rate 80%

Opzelura® (ruxolitinib), first and only approved treatment for non-segmental vitiligo*1,2

Opzelura® selectively targets JAK1 and JAK2, which are believed to be one of the main pathogenetic drivers of non-segmental vitiligo.³

NOW YOU GA



Halt depigmentation^{1,4}



Induce repigmentation^{1,4}



Prevent relapse^{1,4}

*Opzelura® is indicated for the treatment of non-segmental vitiligo with facial involvement in adults and adolescents from 12 years of age JAK: Janus Kinase.

If you have any questions, please contact

flabeeuw@incyte.com

1. Opzelura® (ruxolitinib) Summary of Product Characteristics. Incyte Biosciences Distribution B.V. June 2023. 2. Bergqvist C, Ezzedine K. J Dermatol. 2021;48(3):252–270. 3. Tavoletti G, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(11):2222-2230. 4. Rosmarin D, et al. N Engl J Med. 2022;387(16):1445–1455.



LU/OPZL/NP/24/0005.
Date of preparation: Oct 2024.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Undesirable effects

Special populations

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

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

Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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

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

General classification for supply - On medical prescription.

Date of revision on the text – 19 October 2023.

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

Sommaire



SANTÉ MENTALE

CHNP: un quart des infirmiers européens en dépression sévère durant la pandémie



RECHERCHE

L'implication des patients dans la recherche au Luxembourg



DIGITALISATION

Accès aux images médicales via le DSP: vers une meilleure coordination des soins



CARDIO

Post-ESC 2024 - Voyage au cœur de la cardiologie

- Dr C. Banu: Faut-il arrêter les ISRAA avant chirurgie non cardiaque majeure?
- Dr B. Pereira: Les anticoagulants oraux pendant un TAVI Une étude 100% femmes dans la sténose aortique sévère
- Dr L. Casters: Dépistage de masse d'une FA chez des patients âgés
- Dr S. Huijnen Interprétations d'échocardiographies de stress Des résultats nuancés avec l'intelligence artificielle
- · Quelques études en bref



BIOLOGIE CLINIQUE

Dr Emilie Weibel Laboratoire BIONEXT Infections urinaires Le rôle du laboratoire dans leur prise en charge



CAS CLINIQUE

Le syndrome sérotoninergique



FOCUS

Professeur Fabian Demeure Dyslipidémie et maladies cardiovasculaires: une révolution en marche



Professeur Antoine Bondue Amvlose ATTR: arsenal thérapeutique 2024

Sommaire



CONGRESS

Comment va le monde, Monsieur? Il s'essouffle, Monsieur...

- Allô, Tonton, pourquoi tu tousses?
- Traitement d'une toux chronique selon les recommandations
- Traitement de l'hypertension pulmonaire
- Quand les agents biologiques de l'asthme s'invitent dans la BPCO
- Virus respiratoire syncytial
 - Anticorps, vaccin: deux avancées majeures
- Traitement de l'asthme: une évolution bien dans l'air du temps



ÉVASION.

Val-d'Isère Des nouveautés Hiver & Printemps 2024-2025



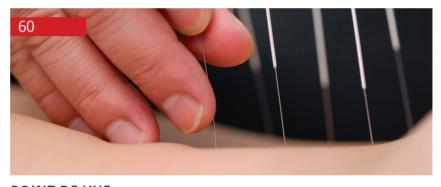
SORTIES

Diane Segard, Justin Timberlake, Déplacer les étoiles de Katharina Grosse

67

FLASH

LIVTENCITY® (maribavir): Un nouvel espoir dans la lutte contre les infections à cytomégalovirus



POINT DE VUE

Dr Vincent Mauron

Acupuncture, science et médecine «moderne» Où en sommes-nous?

68

ÉVÉNEMENTS



Journée de la Recherche Médicale et Translationnelle - JRMT Medical and Translational Research Day

Modern Surgery in changing medical world

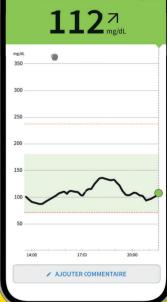
AGENDA





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





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



life. to the fullest.®

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

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

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



1re

TOXINE AVEC

- + de 4.500 publications dont
- + de 600 en esthétique¹ 3.500 patients inclus dans les études²⁻⁸

N°1

DES VENTES MONDIALES9

3

INDICATIONS ÉSTHETIQUES10



NOTRE ENGAGEMENT, **VOTRE RECONNAISSANCE**

Références. 1. Unpublished data, Allergan Aesthetics, INT-BCT-2050035, February 2020. Available upon request. 2. Carruthers J et al. Dermatologic Surg 2015;41:702-711. 3. Carruthers A et al. Dermatol Surg 2014;40(11):1181-1190. 4. Moers-Carpi M et al. Dermatologic Surg 2015;41:102-112; 5. Fagien S et al. Dermatol Surg 2017;43:S274-S284; 6. De Boulle K et al. Dermatol Surg 2018;44(11):1437-1448; 7. Solish N et al. Dermatologic Surg 2016;42:410-419; 8. Lowe NJ et al. Dermatol Surg. 2005 Mar;31(3):257-62 9. Medical Insight Global Aesthetic Market Study XIX 11/2021 (p 269). Available upon request. 10. VISTABEL® SmPC. Latest version.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VISTABEL, 4 unités Allergan (0,1 ml, poudre pour solution injectable. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Toxine botulinique de type A', 4 unités Allergan par (0,1 ml de solution reconstituée. \(\text{vic} \) (indices. Floacon de 100 Unités. Floacon de 100 Unités. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre pour solution injectable. Poudre blanche. \(\text{VisTABEL} \) exparaît comme un fine dépôt blanc qui peut être difficile à voir à la base du flacon. \(\text{DONNNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques \(\text{VisTABEL} \) est indiqué pour l'amélioration temporaire de l'apparence: des rides verticales intersourcilières modérées à sévères, observées lors du froncement maximal (rides glabellaires) et/ou ; des rides canthales latérales (pattes d'ole) modérées à sévères observées au maximum du sourire et/ou ; des rides du front modérées à sévères observées lors du l'élévation maximal des sourcils, lorsque la sévérité des rides du visage entraîne un retentissement osychologique important chez les patients adultes. Posologie et mode d'administration Posologie, Consultez les recommandations spécifiques pour chaque indication décrite ci-dessous. Les unités de toxine botulique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre. Les doses recommandées en unités à Bergan sont différentes d'autres préparations de touine boblique. Patients àgés, les données cliniques de phase 3 avec VISTABEL sont limitées chaz les patients àgés de plus de 65 ans. Aucun ajustement possiogique spécifique n'est requise pour l'Utilisation chaz les personnes agées. Patients pédiatriques. Chez les sujets de moins de 18 ans, l'innocuté et l'efircacité de VISTABEL dans le traitement des rides glabellaires, observées lors du froncement maximal, des pattes d'oie observées au maximum du sourire ou des rides du front observées fors de l'élévation maximale des sourcils n'ont pas été démontrées L'utilisation de WSTABEL n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans. Mode d'administration, Le traitement par VISTABEL doit être administré par des médecins ayant les qualifications adéquates, ayant une bonne expérience du traitement et disposant de matériel approprié, VISTABEL après reconstitution, ne doit être utilisé que pour une seule séance d'injection(s) par patient, L'excès du produit non utilisé doit être éliminé, comme décrit dans le résumé des caractéristiques du produit complet. Des précautions particulières doivent être prises pour la préparation et l'administration du produit anns que pour l'inactivation et l'élimination de la solution restante non utilisée. Le volume d'injection recommandé par site musculaire est de 0,1 ml. Il y a lieu de veiller à ne pas injecter VISTABEL dans un vaisseau sanguin lorsque le produit est injecté dans les rides verticales inter-sourcilières observées lors du froncement maximal (appelées aussi rides glabellaires), dans les lignes canthales latérales observées au maximum du sourire (appelées aussi pattes d'oie) ou dans des rides du front observées lors de l'élévation m VISTABEL, après reconstitution (50 Unités/1,25 mil ou 100 Unités/2,5 mil), est injecté à l'aide d'une aiguille stérile de 30 gauges. On injecte 0,1 ml (4 Unités) dans chacun des 5 sites d'injection (voir Illustration 1) : 2 injections dans chaque muscle corrugator et 1 injection dans le muscle procerus, soit une dose totale de 20 Unités Avant injection, le pouce ou l'index doit être placé fermement sous le rebord orbitaire afin d'éviter l'extravasation sous le rebord orbitaire. L'aiguille devra être orientée vers le haut et vers la ligne médiane lors de l'injection. Afin de réduire les risques de ptose de la paupière, la dose maximum de 4 Unités par site d'injection ainsi que le nombre de sites d'injection ne doivent pas être dépassés. En plus, les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées, en particulier chez les patients dotés d'importants complexes abaisseurs des sourcils (depressor supercilii). Les injections dans le muscle corrugator doivent être faites dans la partie centrale de ce muscle, au moins à 1 centimètre au-dessus de l'arcade sourcilière. Une amélioration de la sévérité des rides glabellaires observées lors du froncement maximal s'observe, en général, en une semaine après le traitement. L'effet du traitement a été démontré jusqu'à 4 mois après injection. Méthode et voie d'administration pour les pattes d'oie observées au maximum du sourire : Le WSTABEL reconstitué (50 Unités/1,25 mi) est injecté à l'aide d'une aiguille de 30 gauges. 0,1 ml (4 Unités) est injecté dans le muscle orbiculaire dans chacun des 3 sites de chaque côté (pour un total de 6 sites d'injection), représentant une dose totale de 24 Unités dans un volume total de 0,6 ml (12 Unités par côté). Afin de réduire les risques de plose de la paupière, la dose maximum de 4 Unités par site d'injection ainsi que le nombre de sites d'injection ne doivent pas être dépassés. De plus, les injections devront être faites de façon temporale par rapport à l'orbite, en s'assurant de respecter une distance de sécurité par rapport au muscle contrôlant l'élévation de la paupière. Les injections doivent se faire en orientant la pointe biseautée de l'aiguille vers le haut et en l'éloignant de l'œil. La première injection (A) doit se faire à environ 1,5 à 2,0 cm à l'extrémité du canthus latéral et juste à l'extrémité du rebord orbitaire. Si les rides de la région des pattes d'oie sont au-dessus et sous le canthus latéral, injectez comme le montre l'illustration 2. Autrement, si les rides de la région des pattes d'oie sont principalement sous le canthus latéral, injectez comme le montre l'illustration 3. Pour le traitement simultané des rides glabellaires tois en des pattes d'oie observées lors du froncement maximal, la dose est de 24 Unités pour les pattes d'oie observées au maximum du sourire et de 20 Unités pour les rides glabellaires (voir Méthode et voie d'administration pour les rides glabellaires et l'illustration 1), pour une dose totale de 44 Unités dans un volume total de 1,1 ml. L'investigateur a estimé que la sévérité des pattes d'oie observées au maximum du sourire s'est améliorée en une semaine de traitement. Les effets ont été démontrés pendant une période médiane de 4 mois après l'injection. In<u>structions d'administration pour les rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils</u> VISTABEL, après reconstitution (50 Unités/1,25 ml) ou 100 Unités/2,5 ml) est injecté à l'aide d'une aiguille stérile de 30 gauges. On injecte 0,1 ml (4 Unités) dans chacun des 5 sites d'injection dans le muscle frontal, soit une dose totale de 20 Unités dans un volume total de 0,5 ml (voir figure 4). La dose totale pour le traitement simultané des rides du front (20 Unités) et des rides glabellaires (20 Unités) et de rides glabellaires (20 Unités) et de 40 Unités) et de 40 Unités) et de 40 Unités) et de 40 Unités) et de valué. Les lignes horizontales de traitement, listées ci-dessous, doivent être localisées en palpant légèrement le front au repos et lors de l'élévation maximale des sourcils : bord supérieur de l'activité du muscle frontal et le de traitement, au niveau de la ligne médiane du visage et à 0,5 - 1,5 cm du millieu de la ligne de fusion temporale (crête temporale) repérée par palpation; recommencez pour l'autre côté; sur la ligne supérieure de traitement, à mi-distance entre les sites latéral et médian de la ligne inférieure de traitement ; recommencez pour l'autre côté. L'amélioration de la sévérité des rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils est survenue en une semaine après le traitement. L'effet a été démontré pendant environ 4 mois après l'injection. Pour un traitement simultané des rides glabellaires et des rides de la patte d'oie, la dose totale est de 64 Unités, réparties en 20 Unités pour les rides du front, 20 Unités pour les rides du front, 20 Unités pour les rides du front, 20 Unités pour les rides de la patte d'oie. <u>Informations générales</u> En cas d'échec au traitement après une première séance, c'est-à-dire en l'absence, un mois après injection, d'amélioration significative par rapport au bilan initial, il y a lieu : d'analyser les causes de l'échec, qui peuvent être diverses : erreur dans les muscles injectés, technique d'injection, formation d'anticorps neutralisant la toxine, dose insuffisante ; de réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A. En l'absence d'effets indésirables suite à la première séance de traitemen commencez une deuxième séance de traitement en espaçant les deux séances de traitement d'au moins trois mois. Pour les rides glabellaires observées lors du froncement maximal, en cas de dose insuffisante, commencez une deuxième séance de traitement en ajustant la dose totale jusqu'à 40 ou 50 Unités, en tenant compte de l'analyse de l'échec précédent. L'efficacité et la sécurité d'Injections répétées de VISTABEL au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées. Contre-indications VISTABEL est contre-indiqué : chez les individus présentant une hypersensibilité connue à la toxine botulinique de type A ou à l'un des excipients du produit; en cas de myasthéni grave ou de syndrome de Eaton-Lambert; en cas d'infection aux sites d'injection proposés. Effets indésirables Général D'après les essais cliniques contrôlés pour les rides glabellaires observées lors du froncement maxi 23.5 % (placebo : 19.2%) des patients. Lors du cycle 1 du traitement dans les essais cliniques clés pour pattes d'oie observées au maximum du sourire, 7.6 % des patients (24 Unités uniquement pour les pattes d'oie) et 6.2 % des patients (administration de 44 Unités : 24 Unités pour les pattes d'oie en même temps que 20 Unités pour les rides glabellaires) ont présenté de tels effets indésirables par rapport à 4,5 % des patients traités avec placebo. Lors du premier cycle de traitement des essais cliniques conduits sur les rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcis, des effets indésirables considérés comme étant reliés à VISTABEL par l'investigateur ont été rapportés chez 20,6 % des patients traités par 40 Unités dans le muscle frontal et 20 Unités dans le muscle frontal et 20 Unités dans le complexe glabellaire et 24 Unités dans le muscle frontal et 20 Unités dans le complexe glabellaire et 24 Unités dans le suprement dans les premiers jours qui suivent l'injection et sont transitoires. La plupart des effets secondaires peuvent être associés au traitement, à la technique d'injection ou aux deux. En général, les effets indésirables s'observent dans les premiers jours qui suivent l'injection et sont transitoires. La plupart des effets secondaires peuvent être associés au traitement, à la technique d'injection ou aux deux. En général, les effets indésirables s'observent dans les premiers jours qui suivent l'injection et sont transitoires. La plupart des effets secondaires peuvent être associés au traitement, à la technique d'injection ou aux deux. En général, les effets indésirables s'observent dans les premiers jours qui suivent l'injection et sont transitiones. La plupart des effets secondaires peuvent être associés au traitement, à la technique d'injection ou aux deux. En général, les effets indésirables s'observent dans les premiers jours qui suivent l'injection et sont transitiones. gravité légère à modérée. L'action pharmacologique attendue de la toxine botulinique est une faiblesse musculaire locale. Cependant, la faiblesse des muscles adjacents et / ou des muscles à distance du site d'injection a été rapportée. L'apparition d'un ptosis qui peut être due à la technique d'injection correspondrait à l'action o paramacologique de VISTABEL. Comme pour toute injection, on peut observer une douleur/brülure/piqüre, un œdème et/ou un hématome lié à l'injection. On a également signalé de la fièvre et un syndrome grippal après des injections de toxine botulique. <u>Effets indésirables – fréquence</u> Les effets indésirables classés par classe-organe et fréquence sont définies ainsi : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10000). Rides glabellaires : Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, après injection de VISTABEL 20 Unités dans le traitement des rides glabellaires uniquement : Infections et infectations. Peu fréquent : votos et infectations. Peu fréquent : vertiges. Affections psychiatriques. Peu fréquent : votos et la paupière. Peu fréquent : votos et infectations du système nerveux. Fréquent : etphalées, paresthésies. Peu fréquent : vertiges. Affections de la paupière. Peu fréquent : vertiges. Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Fréquent : ergthème, sensation de tension cutanée. Peu fréquent : experiment : photosensibilité, prurit, sécheresse cutanée. Affections musculo-squelettiques et systémiques. Fréquent : faiblesse musculaire localisée. Peu fréquent : contractions musculaires. Peu fréquent : Eflet Méphisto (élévation latérale des sourcils). Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Fréquent : doubleur faciale, odéme au site d'iniection, ecchymose, douleur au site d'iniection, irritation au site d'iniection, express placebo, agrès iniection de VISTABEL dans le traitement des rides de la patte d'oie, avec ou sans traitement des rides de la patte d'oie, avec ou sans traitement des rides glabellaires. Affections occidires. Peu fréquent : bénero de la paupière. Proubles généraux et anomalies au site d'injection*. Peu fréquent : hématome au site d'injection*. Peu fréquent : barresthésie au site d'injection*. Peu fréquent sur site d'injection*. Peu fréquent sur site d'injection de la paute d'oie. Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des études cliniques en double aveugle, contrôles versus placebo, après injection de VISTABEL dans le traitement simultané des rides du front et des rides glabellaires, avec ou sans traitement des rides de la patte d'oie : Affections du système nerveux. Fréquent : céphalées. Affections oculaires. Fréquent : pitõse de la paupière ! Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Fréquent : constriction de la peau. Fréquent : Pitõse du sourcil Affections musculo-squelettiques et systémiques. Fréquent : Effet Méphisto (élévation latérale des sourcils). Troubles généraux et anomalies au site d'anjection au site d'injection*. Préquent : Ontusion au site d'injection*. Prequent : Douleur au site d'injection*. 1 Le délai médian d'apparition de la putôse de la paupière était de 9 jours après le traitement. 2 Le délai médian d'apparition de la ptôse du sourcil était de 5 jours après le traitement. 2 Le délai médian d'apparition de la ptôse du sourcil était de 5 jours après le traitement. 2 Le délai médian d'apparition de la ptôse du sourcil était de 5 jours après le traitement. 2 Le délai médian d'apparition de la ptôse du sourcil était de 5 jours après le traitement. 4 le des consécutives à la mise sur le marché. (tréquence indéterminée) Les effets indésirables ou effets indésirables entre inmunitaire : réaction anaphylactique, angion codeme, maladie sérique, urticaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie. Affections du système nerveux : atteinte du plexus brachial, dysphonie, dysparthrie, parésie faciale, hypoesthésie, faiblesse musculaire, myasthénie grave, neuropathie périphérique, paresthésies, radiculopathie, syncope, paralysie faciale. Affection sculaire, myasthénie grave, neuropathie périphérique, paresthésies, radiculopathie, syncope, paralysie faciale. Affections oculaires : glaucome à angle fermé (lors du traitement du blépharospasme), ptôse de la paupière, lagophtalmie, stratisme, vision trouble, trouble visuel, yeux secs, œdème palpébral. Áffections de l'oreille et du labyrinthe : hypoacousie, acouphènes, vertiges. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie d'inhalation, dysonée, bronchospasme, dépression, insuffisance respiratoire, Affections gastro-intestinales : Douleurs abdominales, diarnée, sécheresse buccale, dysohagie, nausées, vomissements, Affections de la peau et du tissu sous-culané : alopécie, ptôse du sourcil, dermatite osoriasiforme, érythème polymorphe, hypoerhidrose madarose, prunit, nash. Affections musculo-squelettiques et systémiques : atrophie musculaire, myalgie, contractions musculaires localisées / contractions musculaires involontaires. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : denervation, atrophie, malaise, fièvre. Des effets indésirables, pouvant être liés à la diffus de la toxine à distance du site d'administration, ont été très rarement rapportés après traitement par la toxine botulinique (p. ex. faiblesse musculaire, dysphagie, constipation ou pneumopathie d'inhalation pouvant être fatale). 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

Allergan Aesthetics

DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 07/2024

le RCP TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Abbvie SA, Av. Einstein, 14 - B-1300 Wavre. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Flacon de 50 Unités : BE : BE281477 - LU : 2008100021 - Flacon de 100 Unités : BE545333 - LU : 2008100021 . MODE



Une étude européenne récente, à laquelle a participé la Rehaklinik du Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique (CHNP) au Luxembourg, révèle une détresse mentale sans précédent parmi les professionnels de santé pendant la troisième vague de COVID-19. Un infirmier sur quatre présente des symptômes de dépression sévère, et des niveaux d'anxiété et de stress particulièrement élevés sont observés chez le personnel des soins intensifs.

Arnaud Mertens, PhD D'après le communiqué de presse du CHNP

Publiée dans le journal scientifique renommé *Nature Scientific Reports*, l'étude a interrogé près de I 400 professionnels de santé à travers l'Europe. Les résultats sont alarmants: 25 % des infirmiers rapportent des symptômes correspondant à une dépression sévère. Le personnel des unités de soins intensifs affiche les niveaux les plus élevés de stress et d'anxiété. Les infirmiers sont particulièrement affectés, présentant des niveaux d'anxiété significativement supérieurs à ceux des médecins, surtout lorsqu'ils ont été en contact direct avec des patients atteints de COVID-19.

Une découverte importante de l'étude est le lien entre l'utilisation accrue des médias sociaux et l'aggravation des problèmes de santé mentale. Une consommation importante de ces plateformes semble contribuer à une augmentation du stress et de l'anxiété parmi les soignants. Les professionnels de santé exposés à une surabondance d'infor-

mations, parfois contradictoires ou alarmistes, sur les réseaux sociaux, peuvent ressentir une anxiété accrue.

Face à ces constats, les chercheurs appellent à des interventions spécifiques pour soutenir psychologiquement les professionnels de santé. Ils insistent sur l'urgence de renforcer le soutien aux infirmiers de première ligne et au personnel des soins intensifs afin de prévenir des séquelles psychologiques à long terme.



Le rapport scientifique de l'étude est accessible en open source sur Nature Scientific Reports: www.nature.com/articles/s41598-024-72396-x.pdf

La Rehaklinik, spécialisée en réhabilitation psychiatrique, est organisée en quatre filières de soins: psychiatrie générale, psychiatrie juvénile, psychiatrie sociojudiciaire et addictologie. En plus de la prise en charge stationnaire en milieu hospitalier, elle propose une large offre en ambulatoire, dont des consultations psychiatriques et psychothérapeutiques, un hôpital de jour et un service de soins psychiatriques à domicile (SPAD). Son approche thérapeutique se base sur une approche bio-psycho-sociale multidimensionnelle, réalisée par des équipes pluridisciplinaires et multilingues.

Avec 247 lits hospitaliers, la Rehaklinik est l'une des trois entités du CHNP à Ettelbruck. Elle s'engage à impliquer les patients et leurs proches dans le processus thérapeutique, en tenant compte de leurs besoins, valeurs et droits. Cette approche centrée sur le patient vise à assurer une prise en charge globale et personnalisée.



L'implication des patients dans la recherche au Luxembourg

Au Luxembourg, le Luxembourg Institute of Health (LIH) franchit une nouvelle étape vers une recherche biomédicale plus inclusive et empathique, en plaçant l'implication des patients et du public au cœur de ses projets de recherche et d'initiatives. L'objectif premier de cette démarche est de rapprocher davantage la recherche vers les besoins des patients, en les impliquant activement dans toutes les étapes du processus.

Pour atteindre cet objectif, le LIH s'est engagé à rechercher des patients motivés à collaborer avec des chercheurs, désireux de partager leur expérience de vie avec la maladie et leur connaissance unique. Ces patients-partenaires sont de véritables acteurs de la recherche, apportant un regard éclairé et complémentaire à celui des chercheurs, afin de mieux comprendre les besoins réels des patients.

Le LIH s'efforce de faire de chaque patient un véritable partenaire dans la recherche biomédicale. Ainsi, le LIH a créé un premier groupe de patients atteints de cancer, qui constitue un forum d'échange précieux entre patients et chercheurs. Ce groupe est soigneusement formé pour permettre le développement d'activités d'Implication des Patients et du Public (en anglais, *Patient and Public Involvement* - PPI) avec les chercheurs.

En encourageant une collaboration étroite et respectueuse entre tous les acteurs, le LIH s'efforce de faire de chaque patient un véritable partenaire dans la recherche biomédicale.

Cette approche collaborative reflète l'engagement du LIH envers une recherche véritablement centrée sur les patients, où les voix des patients, de leurs proches et des soignants sont entendues et valorisées. Grâce à cette

démarche, le LIH ouvre la voie à une recherche plus transparente, pertinente et responsable, susceptible de répondre aux besoins réels des personnes touchées par les maladies.

Des actions concrètes pour engager les patients dans la conception des études de recherche

Dans le cadre de son engagement à promouvoir une collaboration fructueuse entre patients et chercheurs, le LIH a mis en place des actions spécifiques destinées aux patients-partenaires, soigneusement conçues pour immerger les participants dans le monde de la recherche médicale et leur permettre de jouer un rôle actif et informé dans les projets de recherche.

Récemment, en juillet 2024, le LIH a organisé un atelier sur la prise de décision partagée (Shared Decision Making -SDM), dans lequel les participants ont échangé avec les chercheurs de l'unité de recherche sur le vieillissement, le cancer et les disparités (ACADI) du Département de la Santé de Précision (DoPH) du LIH pour discuter de la facon dont les patients atteints de cancer et les médecins collaborent sur les décisions de traitement.

Notamment, l'atelier visait à revoir plusieurs éléments clés de l'étude avant que le projet ne soit soumis au Comi-

Les patients acquièrent des connaissances essentielles nécessaires pour devenir des partenaires informés.

té National d'Éthique de Recherche (CNER), comme le texte de présentation, les questions posées aux participants et les arguments potentiels pour motiver les médecins à encourager l'implication des patients. Les commentaires recus ont été précieux pour affiner la méthodologie du projet et s'assurer qu'ils répondent efficacement aux sbesoins des patients.

Besoins

De plus, en juillet 2024, le LIH, en partenariat avec la Fédération des Hôpitaux Luxembourgeois (FHL), le Cercle des Associations de Patients (CAPAT), le Competence Center et l'Université du Luxembourg, a lancé la formation pilote nationale «Patient Partenaire».

Cette initiative vise à renforcer la collaboration entre professionnels de la santé et patients, pour un système de santé plus efficace et centré sur le patient.

Le LIH est représenté par le Dr Victoria El Khoury, chercheuse dans le domaine de la «Precision Medicine Technology», et Marie Berbon, patiente experte impliquée dans le groupe «PPI» du LIH.

Ensemble, elles travaillent sur un projet de recherche impliquant le patient comme partenaire. Cette formation a pour objectif d'enseigner aux professionnels de santé et aux patients comment collaborer efficacement. Elle permettra aux chercheurs de mieux comprendre les besoins des patients et aux patients de mieux appréhender la recherche, créant ainsi un partenariat bénéfique pour tous.

Au cours du quatrième trimestre 2024, les activités PPI du LIH se focalisent sur l'amélioration du consentement éclairé pour le rendre véritablement clair et simple. À cette fin, trois sessions interactives sont organisées pour s'assurer, à l'aide des patients-partenaires, que les formulaires de consentement dans le cadre des projets de recherche du LIH

sont faciles à comprendre.

À partir de septembre, une session de formation couvrant les principes de base sera proposée, suivie en octobre et novembre par des sessions visant à simplifier et affiner le document, en étroite collaboration avec les différentes parties prenantes du LIH et les patients-partenaires.

L'humain au cœur de la recherche biomédicale du futur

En somme, la collaboration entre les patients-partenaires et les chercheurs permet de faire émerger une approche plus holistique et centrée sur le patient, garantissant ainsi que la recherche biomédicale réponde aux besoins réels des patients et qu'elle soit menée avec éthique et transparence.

En suivant ces formations, les patients acquièrent des connaissances essentielles nécessaires pour devenir des partenaires informés, actifs et précieux dans la recherche biomédicale.

Le LIH poursuit ainsi son engagement envers une recherche collaborative, responsable et centrée sur les besoins réels des patients, plaçant l'expérience des patients au cœur de la recherche.

En conclusion, l'implication des patients dans la recherche au LIH représente une évolution majeure qui place l'humain au cœur de la science médicale.

Cette collaboration active entre patients et chercheurs suscite un nouvel espoir pour l'avenir de la recherche biomédicale, où les avancées scientifiques iront de pair avec une réelle compréhension des besoins et des aspirations des patients.

Accès aux images médicales via le DSP Vers une meilleure coordination des soins

L'évolution vers la dématérialisation des résultats d'imagerie médicale, accessibles en ligne via le Dossier de Soins Partagé (DSP), depuis mi-2021, représente un progrès significatif pour la gestion des soins. Cet outil facilite en effet l'accès des médecins aux données médicales de leurs patients, optimisant ainsi la prise en charge. Cette avancée prend tout son sens depuis la décision d'abandonner le stockage des images sur CD.

Le DSP est un dossier de santé électronique, sécurisé et personnel, qui centralise les informations médicales utiles et pertinentes dans la prise en charge des patients. Il permet aux professionnels de santé autorisés d'accéder aux données des patients.

Grâce au DSP, le suivi médical des patients devient plus simple et efficace:

Accessibilité instantanée: Dès leur dépôt dans le DSP, les comptes-rendus et images médicales deviennent consultables immédiatement, réduisant ainsi les délais entre l'examen et la consultation des résultats.

- · Pour les médecins en milieu hospitalier: même și l'examen a été réalisé dans un autre établissement, ils peuvent accéder aux résultats dès leur mise en ligne.
- · Pour les médecins en cabinet: où que l'examen ait été effectué. l'accès aux résultats leur est ouvert dès lors que le patient leur donne un accès à son DSP.

Centralisation des données: Le DSP regroupe l'ensemble des données médicales du patient, offrant une vue globale de son historique médical. Cela évite la duplication d'examens déjà



réalisés, réduisant ainsi le risque de surexposition aux radiations, les coûts associés et la gêne pour le patient.

Coordination des soins améliorée:

Le partage d'informations à jour entre les différents acteurs de la santé (généralistes, spécialistes, radiologues) permet une prise de décision plus éclairée.

Avec l'arrêt de la remise de CDs. l'utilisation du DSP prend tout son sens et constitue un atout majeur pour la consultation des imageries médicales et le suivi des patients.

• Plus d'infos sur www.esante.lu



Pensez à activer votre compte eSanté pour accéder au DSP de vos patients. Scannez ce QR code pour consulter le tutoriel sur la procédure à suivre.







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

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

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

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











Post-ESC 2024

#ESCCongress

Voyage au cœur de la cardiologie

POST ESC

L'édition 2024 du congrès de l'ESC à Londres aura battu tous les records de participation avec 31 800 spectateurs et 3700 orateurs venus de 92 pays, ce qui en fait «the place to be» pour tous les acteurs de la santé cardiaque. Pour ceux qui n'ont pas pu être présents ou connectés, la Société Luxembourgeoise de Cardiologie organise, chaque année, un post-ESC.

DE CARDIOLOGIE

Pour cette édition 2024, quatre orateurs se sont vus confier la difficile mission de sélectionner quelques études cliniques dont les résultats sont susceptibles de changer la pratique quotidienne dans:

- l'insuffisance cardiague, les antihypertenseurs en périopératoire,
- l'emploi des bêta-bloquants dans le post-infarctus du myocarde non compliqué (Dr C. Banu),
- l'usage des anticoagulants oraux sous TAVI, le TAVI ou la chirurgie dans la sténose aortique serrée, le traitement de l'insuffisance tricuspide sévère (Dr B. Pereira),
- l'hypertension artérielle, le dépistage de la FA chez la personne âgée, la place des biomarqueurs dans la prévention cardiovasculaire (Dr L. Casters),
- l'apport de l'intelligence artificielle dans l'échocardiographie de stress, les nouveaux traitements dans l'amylose cardiague TTR (Dr S. Huijnen).

Faut-il arrêter les ISRAA avant chirurgie non cardiaque majeure? STOP-or-NOT répond à la question...



D'après la présentation du Dr C. Banu

Cette étude française a voulu évaluer le bénéfice d'un arrêt ou d'une poursuite des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des bloqueurs des récepteurs ATI de l'angiotensine (sartans). L'objectif est de tenter de réduire les complications postopératoires à 28 jours après chirurgie non cardiague majeure.

Plus de 300 millions de chirurgies non cardiaques sont réalisées chaque année dans le monde. Plus de 50 % des patients opérés ont un historique d'hypertension, de diabète ou d'insuffisance cardiaque, requérant des IEC ou des sartans. Fautil arrêter ou non ces antihypertenseurs avant l'intervention en prenant en compte l'état du malade, mais aussi les possibles complications de la chirurgie? La littérature ne permet pas de répondre à cette question et les recommandations sont dès lors relativement floues.

98% de patients hypertendus

L'étude STOP-or-NOT a inclus 2222 patients randomisés selon qu'ils arrêtaient (dernière dose 3 jours avant chirurgie) ou poursuivaient leur traitement. Les patients avaient un âge moyen de 68 ans avec, dans le groupe arrêt, une hypertension (98%), une coronaropathie (16 %), une insuffisance cardiaque (6%). Ils étaient sous sartans (54%), IEC (46%), statines (46%), antagonistes calciques (31%), diurétiques (31%) et bêta-bloquants (30%). Les chirurgies pratiquées étaient abdominales (34%), thoraciques (16%) ou vasculaires (11%) avec une durée médiane de 182 minutes.

Le critère primaire est un composite de la mortalité de toutes causes et des complications majeures postopératoires dans les 28 jours après l'intervention

incluant des événements cardiovasculaires, un sepsis, des complications respiratoires, un transfert non planifié en USI, une insuffisance rénale aiguë, une hyperkaliémie et une réintervention.

Les 2 stratégies sont acceptables

Les résultats ne montrent pas de différence pour le critère primaire entre les deux groupes (22 % vs 22 %, OR = 1,02). En revanche, on observe une hypotension intraopératoire (critère secondaire) chez 54 % des patients sous traitement vs 41 % sans traitement (OR = 1,31) d'une durée de 9 minutes et 6

L'analyse de sous-groupes ne montre pas non plus de différences significatives. La conclusion est que les deux stratégies sont équivalentes sans majoration des complications postopératoires.

Référence:

1. Legrand M, et al. ESC 2024. https://esc365. escardio.org/presentation/290205?query=Legrand%20M%20et%20STOP-OR-NOT

Les anticoagulants oraux pendant un TAVI

Faut-il les poursuivre ou arrêter?

La question fait aujourd'hui débat dans la littérature. Les recommandations ESC plaident pour l'interruption des anticoagulants oraux (AOD), mais certaines études observationnelles suggèrent de les poursuivre, argumentant d'un bénéfice sur les événements thromboemboliques comme les accidents vasculaires cérébraux et sans majoration du risque hémorragique. Aujourd'hui, 35% des TAVI s'effectuent sous AOD en raison d'une fibrillation auriculaire.

Différentes études ont regardé le bénéfice de ces AOD dans les sténoses aortiques sévères, considérant que ces patients sont le plus souvent âgés avec de fréquentes comorbidités qui majorent le risque thrombotique (AVC ischémique), et le risque de saignements et de complications vasculaires liés au TAVI.



D'après la brésentation du Dr B. Pereira

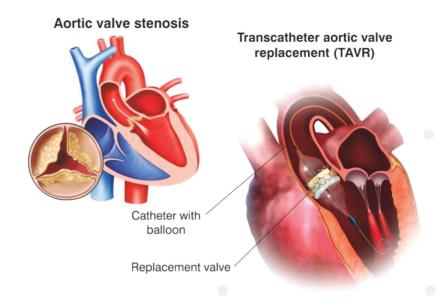
Ces études se sont surtout focalisées sur le post-TAVI, mais pas sur le périopératoire. Quel avis suivre entre les recommandations favorables à l'arrêt pendant quelques jours ou les études interventionnelles favorables à la poursuite pour réduire le risque d'AVC?

DOAC et AVK sous TAVI

L'étude POPular PAUSE TAVI randomisée, de non-infériorité¹, a inclus 869 patients âgés (81 ans en moyenne) éligibles pour un TAVI. Ils ont été répartis en 2 groupes selon qu'ils poursuivaient ou arrêtaient le traitement (DOAC: 81,9%, AVK: 18,1%) au moins 48 heures avant TAVI. Les traitements sont repris à I+I. La majorité a une FA. Le critère primaire est un composite des décès de cause cardiovasculaire, des AVC de toutes causes, des infarctus du myocarde, des complications vasculaires majeures et des saignements majeurs dans le mois suivant le TAVI.

Un risque hémorragique avéré

Les résultats montrent une absence de différence entre les deux groupes avec 16,5 % en cas de poursuite du traitement versus 14,8 % en cas d'interruption (p = 0.18 pour la non-infériorité). Le risque d'événements thromboemboliques est similaire, mais par contre le taux de saignements est plus élevé en cas de poursuite du traitement (31,1 % vs 21,3 %). La majorité de ces saignements est reliée à la procédure. Aucun sous-groupe ne retire un bénéfice de



l'une ou de l'autre stratégie. Le débat sur la gestion péri-interventionnelle des AOD n'est pas clos avec une non-infériorité pour la poursuite du traitement qui n'a pas été démontrée et un risque hémorragique avéré. La conclusion vaut

pour un abord transfémoral et ne peut être généralisée à d'autres abords.

Référence:

1. van Ginkel DJ, et al. ESC 2024. https://esc365. escardio.org/presentation/290314?query=van%20Ginkel%20



Une étude 100% femmes dans la sténose aortique sévère TAVI ou chirurgie de remplacement de la valve aortique?

Trois raisons ont amené les investigateurs à inclure exclusivement des femmes dans l'étude RHEiA de non-infériorité TAVI vs chirurgie:

- les femmes sont moins représentées que les hommes dans les RCT sur ce sujet;
- les femmes encourent un risque de mortalité lié au TAVI moins élevé que les hommes;
- les femmes encourent un risque de mortalité lié à la chirurgie plus élevé que les hommes.

Cette étude est d'autant plus importante que le TAVI est aujourd'hui le gold standard dans cette indication.

L'étude a inclus 443 patientes (âge moyen: 73 ans) avec une sténose aortique sévère (SAS) symptomatique, pour un tiers en classes III/IV de la NYHA avec FEVG normales. Elles ont été randomisées en 2 groupes, TAVI (valves Sapien 3/3U) ou chirurgie (toutes valves) avec pour critère primaire un composite à un an de la mortalité de toutes causes, des AVC et des réhospitalisations liées aux valves, à l'acte ou à une IC.

Le TAVI en Ire ligne

Le critère primaire est rencontré chez 8,9% des patientes TAVI versus 15,6% des patientes avec chirurgie (HR = 0,55), démontrant la non-infériorité, mais aussi la supériorité du TAVI sur la chirurgie. À I an, sous TAVI, on note moins de réhospitalisations (4,8% vs 11,4%), moins de FA et une durée médiane du séjour hospitalier divisée par deux (4 jours vs 9 pour la chirurgie).

On note aussi une récupération plus rapide des patientes sous TAVI. Ces données font que le TAVI avec une valve expandable par ballonnet pourrait être proposé en première ligne chez les femmes avec un SAS sévère. C'est le premier RCT qui démontre cette supériorité dans cette population de femmes, un bénéfice soutenu en grande partie par un faible taux de réhospitalisations.



This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the full leaflet for how to report adverse reactions. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT. Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION. Each pre-filled syringe contains inclisiran sodium equivalent to 284 mg inclisiran in 1.5 ml solution. Each ml contains inclisiran sodium equivalent to 189 mg inclisiran. For the full list of excipients, see section 6.1 of the full leaflet. PHARMACEUTICAL FORM. Solution for injection (injection). The solution is clear, colourless to pale yellow, and essentially free of particulates. THERAPEUTIC INDICATIONS. Legvio is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet: in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin, or alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated. POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION. Posology. The recommended dose is 284 mg inclisiran administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months. Missed doses. If a planned dose is missed by less than 3 months, inclisiran should be administered and dosing continued according to the patient's original schedule. If a planned dose is missed by more than 3 months, a new dosing schedule should be started - inclisiran should be administered initially, again at 3 months, followed by every 6 months. <u>Treatment transition from monoclonal antibody PCSK9 inhibitors</u>. Inclisiran can be administered immediately after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor. To maintain LDL-C lowering it is recommended that inclisiran is administered within 2 weeks after the last dose of a monoclonal antibody PCSK9 inhibitor. Special populations. Elderly (age ≥65 years). No dose adjustment is necessary in elderly patients. Hepatic impairment. No dose adjustments are necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 5.2 of the full leaflet). Inclisiran should be used with caution in patients with severe hepatic impairment. No dose adjustments are necessary for patients with mild, moderate or severe renal impairment or patients with end-stage renal disease (see section 5.2 of the full leaflet). There is limited experience with inclisiran in patients with severe renal impairment. Inclisiran should be used with caution in these patients. See section 4.4 of the full leaflet for precautions to take in case of haemodialysis. Paediatric population. The safety and efficacy of inclisiran in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available. Method of administration. Subcutaneous use. Inclisiran is for subcutaneous injection into the abdomen; alternative injection sites include the upper arm or thigh. Injections should not be given into areas of active skin disease or injury such as sunburns, skin rashes, inflammation or skin infections. Each 284 mg dose is administered using a single pre-filled syringe. Each pre-filled syringe is for single use only. Inclisiran is intended for administration by a healthcare professional. CONTRAINDICATIONS. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the full leaflet. UNDESIRABLE EFFECTS. Summary of the safety profile. The only adverse reactions associated with inclisiran were adverse reactions at the injection site (8.2%). <u>Tabulated list of adverse reactions</u>. Adverse reactions are presented by system organ class (Table 1). Frequency categories are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/10); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Table 1. Adverse reactions reported in patients treated with inclisiran. System organ class: Adverse reaction: Frequency category. General disorders and administration site conditions : Adverse reactions at the injection site1: Common. 1 See section "Description of selected adverse reactions" Description of selected adverse reactions. Adverse reactions. Adverse reactions at the injection site. Adverse reactions at the injection site occurred in 8.2% and 1.8% of inclisiran and placebo patients, respectively, in the pivotal studies. The proportion of patients in each group who discontinued treatment due to adverse reactions at the injection site was 0.2% and 0.0%, respectively. All of these adverse reactions were mild or moderate in severity, transient and resolved without sequelae. The most frequently occurring adverse reactions at the injection site in patients treated with inclisiran were injection site reaction (3.1%), injection site pain (2.2%), injection site enythema (1.6%), and injection site rash (0.7%). Special populations. Elderly. Of the 1,833 patients treated with inclisiran in the pivotal studies, 981 (54%) were 65 years of age or older, while 239 (13%) were 75 years of age or older. No overall differences in safety were observed between these patients and younger patients. Immunogenicity. In the pivotal studies 1,830 patients were tested for antidrug antibodies. Confirmed positivity was detected in 1.8% (33/1,830) of patients prior to dosing and in 4.9% (90/1,830) of patients during the 18 months of treatment with inclisiran. No clinically significant differences in the clinical efficacy, safety or pharmacodynamic profiles of inclisiran were observed in the patients who tested positive for anti-inclisiran antibodies. Laboratory values. In the phase III clinical studies, there were more frequent elevations of serum hepatic transaminases between >1x the upper limit of normal (ULN) and <3x ULN in patients on inclisiran (ALT: 19.7% and AST: 17.2%) than in patients on placebo (ALT: 13.6% and AST: 11.1%). These elevations did not progress to exceed the clinically relevant threshold of 3x ULN, were asymptomatic and were not associated with adverse reactions or other evidence of liver dysfunction. 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. MARKETING AUTHORISATION HOLDER. Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S). EU/1/20/1494/001-002. MODE OF DELIVERY. Medicinal product subject to medical prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT. 19.04.2024. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

*Two doses a year after the two initial doses. Single subcutaneous injection at the start of treatment, again at 3 months, and thereafter every 6 months.

+ LdI-C reduction was maintained during each 6-month dosing interval after 2 initial doses of inclisiran.

+ LdI-C reduction was maintained during each 6-month dosing interval after 2 initial doses of inclisiran.

+ LdI-C reduction was maintained during each 6-month of the discount of





Dépistage de masse d'une FA chez des patients âgés

Quelle est la valeur ajoutée du NT-proBNP?

> D'après la présentation du Dr L. Casters

Les études STROKESTOP I et 2 avaient pour objectif pour la première de définir la prévalence de la FA non traitée dans un programme de screening en utilisant des enregistrements ECG intermittents chez des patients de 75 et 76 ans, pour la seconde d'évaluer l'utilité du dosage de NT-pro BNP avec un enregistrement ECG monopiste et sa valeur pronostique. Les résultats ont été présentés à l'ESC1 et publiés simultanément dans le NEIM2.

Selon les recommandations ESC 2024, la détection de la fibrillation auriculaire (FA) basée sur un ECG est à considérer chez les patients > 75 ans ou > 65 ans avec un facteur de risque additionnel d'AVC. L'étude multicentrique suédoise a inclus 28712 patients (âges: 75-76 ans) classés en un groupe invité au dépistage avec un dosage de NTpro BNP qui classe les patients comme à faible risque en cas de valeur < 125 ng/L (40%) et à haut risque en cas de valeur > 125 ng/L (60 %) et un groupe contrôle de 13884 patients.

Le bas risque justifie un ECG monopiste, le haut risque justifie un ECG de 30" 4x/i pendant 2 semaines. Parmi les 13905 invités, 49,2% ont accepté le screening.

Le NT-proBNP est contributif

Au total, 2,4% (165/6843 patients) ont un diagnostic de FA et se sont vus proposer un traitement anticoagulant. Les 2 groupes ne diffèrent pas pour le critère primaire (AVC ou embolie systémique).

Chez les patients dépistés, la proportion de nouvelles FA est plus élevée en cas de NT-pro BNP > 125 ng/L et plus basse en cas de NT-pro BNP < 125 ng/L.

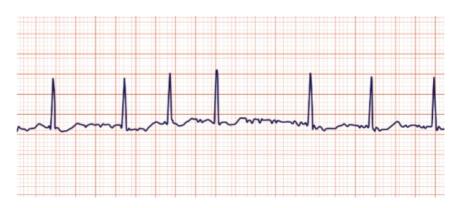
Le dépistage de masse de la FA combinant un enregistrement ECG monopiste et le NT-pro BNP ne réduit pas le risque d'AVC ou d'embolies systémiques (HR = 0,96) chez des adultes de 75-76 ans avec un suivi de 5.1 ans.

Un taux faible de NT-proBNP peut être utilisé pour exclure les patients du dépistage considérant qu'ils sont à bas risque. Un taux élevé peut aider à identifier les patients à haut risque sous réserve de confirmation.

Références:

- 1. Gudmundsdottir KK, et al. ESC 2024. https://esc365.escardio.org/presentation/290386?query=Gudmundsdottir%20
- 2. Gudmundsdottir KK, et al. Circulation 2024. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONA-HA.124.071176

Le dépistage de masse de la FA combinant un enregistrement ECG monopiste et le NT-pro BNP ne réduit pas le risque d'AVC ou d'embolies systémiques chez des adultes de 75-76 ans avec un suivi de 5.1 ans.



Interprétations d'échocardiographies de stress

Des résultats nuancés avec l'intelligence artificielle

L'IA nous est aujourd'hui présentée comme la championne toutes catégories de l'interprétation d'une imagerie en radiologie/pneumologie à la recherche de nodules pulmonaires malins, en dermatologie pour dépister les mélanomes, en cancérologie pour la lecture de biopsies mammaires, etc. La liste des applications s'allonge tous les jours, avec à chaque fois le triomphe de l'IA sur l'œil humain. L'étude PROTEUS arrive à des conclusions nuancées...

du Dr S. Huijnen

D'après la

présentation

L'échocardiographie de stress (ES) est couramment utilisée dans le diagnostic d'une maladie coronarienne sévère pour son faible taux d'irradiation, son accessibilité et son moindre coût, mais elle reste un examen difficile à standardiser, dépendant de l'opérateur et de son niveau d'expérience.

L'idée des investigateurs était d'utiliser l'IA pour améliorer la lecture des images et de ce fait mieux sélectionner les patients pour une angioplastie coronaire. En filigrane, l'objectif est de réduire le poids important des maladies coronariennes.

Le «machine learning»

L'étude PROTEUSI prospective, randomisée, en vie réelle, a inclus 4907 patients (âge médian: 63 ans) ayant bénéficié d'une ES (dobutamine 75%, effort 25%) pour évaluer la sévérité de l'ischémie. Ils ont été randomisés en un groupe contrôle de 1 175 patients avec lectures standards et un groupe intervention de 1166 patients avec lecture par l'IA.

C'est le «machine learning» qui a été appliqué permettant par exemple de faciliter l'acquisition de la mesure de la Vmax du flux d'éjection aortique ou fournir automatiquement toutes les mesures accessibles sur une coupe para-sternale grand axe. Au total, on recense 34 vrais positifs dans le groupe intervention vs 27 dans le groupe contrôle, 15 faux positifs vs 9, 1037 vrais négatifs vs 1050, 19 faux négatifs vs 22. Les sensibilités sont de 64% et 55% dans les groupes intervention/contrôles et les spécificités de 98% et 99%.

Si l'on analyse les données par sousgroupes, le groupe intervention satisfait au critère de non-infériorité chez les femmes, en cas d'antécédents de coronaropathies et dans les centres pratiquant de 155 à 375 examens/an comparé aux centres pratiquant de 375 à 1400 examens/an.

L'IA ne fait mieux que dans 3 situations

Dans ce premier essai randomisé sur la lecture des ES, l'IA ne fait pas globalement mieux que l'expérimentateur humain, si ce n'est dans 3 sous-groupes.

Dans l'étude EVAREST, sur 10000 patients inclus entre 2009 et 2020, 15% étaient adressés pour une angiographie. Dans PROTEUS, seulement 8% ont été référés, ce qui laisse penser que l'étude n'est pas suffisamment robuste pour démontrer une non-infériorité.

Une explication serait que les patients sont aujourd'hui plus souvent sous traitement médical dont plusieurs études ont démontré la non-infériorité comparé à une stratégie invasive.

Référence:

1. Hupton R, et al. ESC 2024. https://esc365. escardio.org/presentation/290404?query=Hupton%20R%20and%20Proteus%20trial

L'IA ne fait pas globalement mieux que l'expérimentateur humain, si ce n'est dans 3 sous-groupes.

Subgroup	Control	Intervention	Difference	P value
All Patients	0.871 (0.815-0.927) [1108]	0.911 (0.867-0.955) [1105]	0.039 (-0.072-0.156)	0.135
Per Protocol	0.871 (0.815-0.927) [1108]	0.91 (0.85-0.971) [797]	0.038 (-0.089-0.161)	0.176
Sex				
Female	0.697 (0.537-0.857) [503]	0.925 (0.853-0.996) [493]	— 0.233 (0.052-0.417)	0.006
Male	0.878 (0.813-0.943) [605]	0.918 (0.871-0.965) [612]	0.04 (-0.054-0.144)	0.166
Prior CAD				
No	0.884 (0.823-0.945) [891]	0.921 (0.879-0.964) [892]	0.036 (-0.061-0.156)	0.16
Yes	0.759 (0.628-0.89) [217]	0.944 (0.888-0.999) [213]	0.184 (0.091-0.278)	0.006
Contrast Use				
Yes	0.86 (0.797-0.923) [838]	0.896 (0.833-0.958) [818]	0.037 (-0.085-0.155)	0.215
No	0.811 (0.631-0.99) [267]	0.941 (0.897-0.986) [281]	0.131 (0-0.272)	0.083
Site Activity				
155-375/year	0.664 (0.457-0.87) [164]	0.881 (0.74-1) [160]	0.218 (0.066-0.354)	0.045
375-600/year	0.969 (0.933-1) [138]	0.963 (0.907-1) [133]	-0.005 (-0.042-0.027)	0.567
600-1000/year	0.836 (0.736-0.937) [373]	0.787 (0.687-0.888) [379]	-0.049 (-0.185-0.082)	0.75
1000-1400/year	0.877 (0.769-0.986) [433]	0.932 (0.841-1) [433]	0.054 (-0.085-0.201)	0.226
	resent AUROC. Non-inferiority margin of -0.05 h to DeLong test of Superiority for secondary ana		→	

Quelques études en bref*

Traitement de l'insuffisance cardiaque selon la FEVG

La finérénone change la pratique quotidienne

FINEARTS-HF montre pour la première fois, le bénéfice de la finérénone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes dans le traitement de l'IC à FEVG modérément réduite (HFmrEF) et préservée (HFpEF). Avec un suivi médian de 32 mois, le critère primaire (un composite du nombre d'épisodes d'IC ou de décès d'origine cardiovasculaire) est rencontré avec 1 083 événements (36%) versus I 283 (43%) dans le groupe placebo (HR = 0,84, p = 0,007). Les épisodes d'IC sont moindres sous finérénone versus placebo (28% vs 34%, HR = 0,82), mais la réduction des décès cardiovasculaires n'est pas significative. Le score de qualité de vie KCCQ augmente sous finérénone (8 vs 6,4). Pour le Pr S. Solomon (Boston), «nous avions 4 piliers dans le traitement médicamenteux de l'IC à FEVG réduite, nous en avons maintenant 2 dans la HFmrEF/HFpEF considérant que la finérénone s'ajoute aux inhibiteurs du SGLT2».



Depuis des années, la recherche sur les ARN se surpasse avec les micro-ARN (Prix Nobel de Médecine 2024), les ARN messagers (Prix Nobel de Médecine 2023) et les ARN interférents (Prix Nobel de Médecine 2006). Le vutrisiran, un ARN interférent, est un pur produit de la recherche translationnelle. L'étude HELIOS-B a montré son bénéfice dans l'amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire ou wild-type. Le résultat le plus marquant est la réduction de la mortalité de toutes causes et des événements cardiovasculaires à 36 mois, sans majoration des effets secondaires. Pour le Pr M. Fontana (Londres), «nous avons avec cet ARNi un nouveau traitement efficace et bien toléré qui réduit la mortalité dans une population de patients très représentative de ce que nous voyons en pratique quotidienne. La tendance est à un bénéfice additionnel chez les patients sous tafamidis». Ces données font du vutrisiran, un nouveau standard de traitement chez les patients nouvellement diagnostiqués et ceux qui progressent sous traitement de stabilisation.

Traitement du post-IDM non compliqué Poursuivre ou arrêter les bêta-bloquants, that's the question!

Les bêta-bloquants sont prescrits pour une période d'un an prolongée plus par habitude que pour raisons scientifiques. Mais à l'ère des revascularisations myocardiques et des stratégies de prévention secondaire, est-ce encore utile chez des patients qui ont eu un IDM non compliqué (FEVG non altérée et sans insuffisance cardiaque) considérant les effets secondaires potentiels? L'étude ABYSS répond à la question en montrant qu'avec un suivi de 5 ans, le critère principal (décès de toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et/ou hospitalisations de cause cardiovasculaire) n'est pas rencontré avec 23,8% d'événements chez les patients qui ont interrompu le traitement vs 21,1% chez ceux qui l'ont poursuivi (HR = 1,16). La non-infériorité n'est pas démontrée. On note plus de modifications du traitement (augmentation des doses ou ajout d'un médicament) dans le groupe interruption. La conclusion est qu'arrêter les BB à 1 an n'est pas une stratégie recommandée.



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

Ouel est le meilleur moment pour prendre un antihypertenseur? Des études antérieures n'ont pas permis de répondre à cette question importante pour la prévention cardiovasculaire. Dans l'étude BedMed en population générale, le taux des MACE (événements cardiovasculaires majeurs) ne diffère pas selon une prise au coucher ou au lever. Aucune différence n'est constatée 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...). Dans BedMed-Frail, une étude chez des patients âgés (âge médian: 88 ans) fragiles,

aucune différence n'est observée hormis pour les hospitalisations de toutes causes non planifiées et les visites aux urgences (HR = 0.74, p = 0.02). Pour le Pr Garrison (Canada), «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».

*Les résultats complets ainsi que les références de ces études ont été publiés dans le numéro 172 de Semper Luxembourg (octobre 2024).





KNOCKDOWN RAPIDE de TTR toxique*

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

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

La TTR toxique fait référence à la TTR mal 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. ^{23,4,5}

- TTR: Transthyrétine; RNAi: ARNi acide ribonucléique interférence
- AMYUTTRA EU Summary of Product Characteristics
 Dasari AKP, et al. Biochemistry 2022: 61(21):2358-2365
- Ghosh S,et al. Amyloid.2023;30(4):379-393.
- Griosri 3,et al. Arryloid.2023,30(4).379-393.
 Koike H. Katsuno M. Biomedicines2019:7(1):
- 5. Ibrahim RB,et al. Cell Mol Life Sci: 2020:77(7):1421-1434

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



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

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. <u>Posologie</u> La posologie recommandée d'Amvuttra est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mais. 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 souscutanée 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 %). <u>Liste</u> 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 : Dyspnée³. 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. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 AINJam 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.



La cytologie et la culture urinaire permettent de répondre à des situations cliniques variées: la confirmation ou non d'une infection urinaire, avec l'identification et la réalisation d'un antibiogramme si nécessaire, la présence d'une colonisation urinaire ou encore la détection d'une hactérie multirésistante

La mise en route d'un traitement adapté, dans la mesure du possible différé, permettra de lutter contre l'antibiorésistance.

C'est pourquoi BIONEXT a mis en place une stratégie diagnostique permettant d'obtenir un résultat:

- rapide: compte rendu disponible dès I+I y compris avec antibiogramme, 7 iours/7;
- interprété selon le contexte clinique et l'ensemble des paramètres biolo-

Certains germes moins connus nécessitent des protocoles spécifiques déclenchés selon le contexte clinique, la cytologie et les premiers résultats de la culture après 24h d'incubation. giques;

· accompagné si nécessaire d'un antibiogramme ciblé vous permettant le choix aisé de la molécule la plus adap-

I. Première étape: un recueil de qualité

Le recueil d'un échantillon d'urine n'est pas si simple qu'il n'y paraît. Les préconisations à suivre avant d'uriner vont fortement influencer la suite de l'examen. C'est pourquoi tous les dispositifs de recueil fournis par le laboratoire sont accompagnés d'une fiche (disponible dans la langue choisie par le patient) indiquant les étapes à suivre: toilette locale, recueil du 2^e jet d'urines, avant tout traitement antibiotique, puis les conditions de conservation avant le dépôt au laboratoire.

Cette fiche permet également de recueillir des renseignements cliniques pertinents, précieux pour l'interprétation lors de la lecture critique du dossier du patient.

2. La culture

La culture est standardisée pour obtenir dans un délai le plus court possible une croissance bactérienne exploitable. Néanmoins, certains germes moins connus, avec une importance sous-estimée du fait des difficultés d'isolement et d'identification, nécessitent des protocoles spécifiques déclenchés selon le contexte clinique, la cytologie et les premiers résultats de la culture après 24h d'incubation.

Aerococcus urinae et Aerococcus sanguinicola	Personnes âgées
Lactobacillus delbrueckii	Femmes âgées
Actinotignum schaalii	Personnes âgées, enfants
Alloscardovia omnicolens	Personnes âgées, Immunodéprimés

L'ajout d'un conseil thérapeutique sur le compte rendu vous guide dans la prise en charge de ces patients.

3. L'interprétation

Les résultats, pour être exploitables, sont interprétés en fonction des informations présentes sur l'ordonnance ou le guestionnaire complété par le patient et des données des différents paramètres biologiques à notre disposition.

Dans certaines situations, des rappels concernant la prise en charge figurent sur le compte rendu:

La colonisation urinaire correspond à une situation de portage, c'est-à-dire à la mise en évidence d'un micro-organisme, lors d'un prélèvement urinaire correctement réalisé, sans que ce micro-organisme ne génère de manifestations cliniques.

La colonisation est très fréquente chez le sujet âgé (à 80 ans, 50% des femmes et 25% des hommes présentent une colonisation). Il ne faut donc pas confondre colonisation et infection. La symptomatologie est souvent atypique (chutes inexpliquées, syndrome confusionnel, décompensation de comorbidités, perte d'autonomie...) et les signes urinaires absents.

Il est recommandé de ne pas traiter les colonisations urinaires sauf au cours de la grossesse (à partir du 4ème mois pour les colonisations avec une bactériurie ≥ 10⁵ UFC/mL monomicrobienne chez les patientes à risque d'infection urinaire gravidique) et avant une procédure urologique invasive programmée.

Le traitement antibiotique des colonisations serait même un facteur favorisant la récidive des infections urinaires. La fréquence des colonisations dans la population âgée rend difficile l'interprétation de l'examen cytobactériologique des urines, d'autant que la leucocyturie n'est pas spécifique d'une infection.

Une infection urinaire chez l'homme est toujours considérée comme à risque de complication.



Le terme d'infection urinaire masculine a remplacé celui de prostatite, trop réducteur. En effet, si les modalités thérapeutiques peuvent se rejoindre, les IU masculines sont cliniquement très hétérogènes, de formes paucisymptomatiques sans fièvre («cystite like») jusqu'à des formes avec atteinte parenchymateuse évidente pouvant aller jusqu'au choc septique.

Dans certains cas, l'atteinte prostatique est cliniquement évidente; ces tableaux peuvent évidemment être qualifiés de prostatites. Dans d'autres cas, les signes dominants sont ceux d'une pyélonéphrite aiguë. Parfois, tout se résume à des signes fonctionnels urinaires sans manifestation systémique.

En présence de signes fonctionnels urinaires chez un homme, une bandelette urinaire négative ne permet pas d'écarter le diagnostic d'infection urinaire (faible valeur prédictive négative), tandis qu'une BU positive conforte la suspicion diagnostique (forte valeur prédictive positive). L'ECBU documente l'infection et guide le traitement. Ainsi, chez l'homme, la BU est conseillée et

l'ECBU indispensable. L'hémoculture est indiquée en cas de fièvre.

Les molécules de choix (et selon l'antibiogramme) sont les fluoroquinolones, le cotrimoxazole ou la ceftriaxone injectable. Le cefixime, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine et la nitrofurantoïne n'ont pas de place dans le traitement des IU masculines, en relais ou en traitement probabiliste, en raison d'une diffusion prostatique insuffisante. En cas d'évolution défavorable. un ECBU de contrôle à 72 h est recommandé.

La candidurie résulte généralement d'une colonisation du tractus urinaire ou d'une contamination par la flore fongique périnéale. Cependant, dans certains cas, une candidurie peut révéler une véritable infection urinaire.

Elle se rencontre principalement chez des patients porteurs de sonde urinaire, ou ayant subi une endoscopie ou un acte chirurgical et traités par antibiotiques à large spectre. Le diabète, la grossesse, et l'immunodépression peuvent également être des facteurs de risque.

Toute candidurie significative doit être confirmée sur un second prélèvement pour éliminer une contamination. Il n'est pas recommandé de traiter les patients ayant une candidurie asymptomatique.

De plus, l'ablation du matériel chez le patient sondé est recommandée.

Le non-respect des conditions de recueil (2º jet et toilette préalable) est la cause la plus fréquente de cultures ininterprétables en raison de l'isolement d'une flore polymorphe constituée d'au moins 3 germes différents. L'interprétation tiendra compte du contexte clinique et de la leucocyturie. Ainsi, un ECBU de contrôle est recommandé lorsqu'une culture est polymorphe et qu'il y a une suspicion d'infection urinaire.

Chez la femme, la contamination des échantillons par la flore vaginale lors du recueil est assez fréquente. On l'évoque devant la présence de nombreuses cellules épithéliales associée à une culture polymorphe de type vaginal (Lactobacillus spp, Mobilincus...). L'isolement de Gardnerella vaginalis de façon prédominante sur ce type de prélèvement, associé à des signes cliniques, notamment les brûlures urinaires, doit faire suspecter une vaginose. Il est ainsi recommandé de réaliser un prélèvement vaginal pour le confirmer par la réalisation d'un score de Ison Hay. La conduite à tenir est la même lors de l'isolement de levures de type Candida en quantité significative sur ce type de prélèvement, devant faire suspecter une mycose vaginale.

4. L'antibiogramme

Le choix d'une antibiothérapie est influencé par le rendu des antibiogrammes comportant classiquement de nombreuses molécules, dont certaines non recommandées dans le traitement de l'infection concernée. L'antibiogramme ciblé permet l'utilisation de la molécule adaptée, en accord avec les recommandations des sociétés sa-



vantes, et ainsi réduit la pression de sélection exercée par les molécules à large spectre. Ceci limite donc l'antibiorésistance en réduisant la fréquence des antibiothérapies inappropriées.

L'antibiogramme ciblé consiste à faire figurer sur le compte rendu, pour les infections urinaires à Entérobactéries, les antibiotiques à utiliser en Ire intention selon les recommandations en vigueur et le profil de résistance du germe isolé.

L'antibiogramme complet est toujours réalisé et disponible sur demande au laboratoire.

Les antibiogrammes ciblés sont disponibles pour les femmes à partir de 12 ans et les hommes à partir de 16 ans.

5. Les délais

Il est fondamental, à chaque fois que cela est possible, de différer le début du traitement antibiotique et d'attendre les résultats de l'antibiogramme afin d'éviter l'utilisation de molécules à large spectre qui exercent une pression de sélection importante.

Les résultats sont donc disponibles le lendemain du recueil y compris avec antibiogramme.



Dr Emilie Weibel Laboratoire BIONEXT

Prendre contact:

- e-mail: bio@bionext.lu
- tél: +352 27 321 285

Références:

- Rémic
- Référentiel en microbiologie 7e édition 2022

Lutte contre l'antibiorésistance: les antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires, une approche essentielle https://www.has-sante.fr/jcms/p 3466728/ fr/lutte-contre-l-antibioresistance-les-antibiogrammes-cibles-dans-les-infections-urinaires-une-approche-essentielle

• CASFM 2023

Antibiogramme ciblé pour les ECBU à Enterobacterales: Annexe 5 https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/ comite-de-lantibiograme-de-la-sfm-casfm/

 Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.005







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)





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

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. 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 pour de la la comprimé pelliculé (comprimé). Ozawade 4,5 mg : Ozawade 18 mg : Comprimé pelliculé rond, blanc, bicarvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face. INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Ozawade est indiqué pour améliorer l'évail et réduitire la sampalance diurne excessive ISDF1 chez les patients daubles présentant un Ozwade 18 mg : Comprimé pelliculé spoid blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Ozavade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adulles présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence rà os 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 médecir spécialiste du SAHOS et des risques cardiovasculaires. Le SAHOS doit être réévalué annuellement. Ozawade n'est pas un traitement primaire du SAHOS doit être maintenu ou régulièrement reproposé 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 hérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 18 mg/jour : l'ère 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. 2ème 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) atours du patient. La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petiteléjeuner et avant midi. Maintien de l'efficacité à la traitement doit être évalué régulièrement par le médecin. Populations particulières ; Patients âgés ; les données disponibles chez les patients agés sont limitées. Par conséquent, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle. Des cas d'insommi hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Lhild-Yugh B), la période de litration 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 d'eventuellement 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 pédiatriaue : la sécurité et l'efficacité de Ozawade chez les enfants et adolescents (āgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Il rest pas justifié d'utiliser Ozawade dans la population pédiatrique. Phénatyne des métaboliseus du CYP2D6. Par rapport aux métaboliseurs extensits (normaux) du CYP2D6, on observe chez les métaboliseurs ultrarrapides du CYP2D6 une plus grande exposition systémique (jusqu'à 3 fois) et chez les métaboliseurs ultrarrapides du CYP2D6 une plus grande exposition plus faible (de 0,8 fois). Aucune d'ifférence d'exposition systémique n'est observée entre les métaboliseurs extensits (normaux) et intermédiaires du CYP2D6. Le schéma de titration par palier devar tenir compte de cette exposition plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 et conun 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 ultrarapides du CYP2D6 exposition plus feitorion 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 ultrarapides du CYP2D6 personat un inducteur d'AP2D6 exposition plus réput et de la tolérance individuelle (voir rubrique 5.2 du RCP). EFFETS INDESIRABLES : R d'administration : Voie orale. CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active où à l'un des excipients mentionenés à la rubrique 6.1 du RCP. Instifisance hépatique sévère (Childrugh C). Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). EFFETS INDESTRABLES: Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables les plus fréquents rapportés sont les suivants : Céphalées 12,4%, cilorinées 1,0%. Liste des effets indésirables : Les 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) et fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), pet fréquent (≥ 1/100 à < à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Insuffisance hépatique sévère (C Pugh C). Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profi 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 MARCHE :** Bioprojet Pharma, 9, rue Rameau, 75002 Paris, France. Tel : +33 (p)1 47 03 66 33 – Fax: +33 (p)1 47 03 66 33 – Fax: +33 (p)1 47 03 66 30 – email : contact@bioprojet.com. **NUMEROS(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** 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 DELIVRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOÜR 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 €



Fièvre, sudations, fasciculations...

Une femme de 70 ans, vivant en maison de repos et soins (MRS) est prise en charge aux Urgences sous motif que ses cris incessants ne permettent plus la vie en communauté. Elle a été opérée d'une fracture de hanche 3 semaines plus tôt et présente une escarre du siège. Son infirmière mentionne une oligurie depuis 24 h.

Parmi <u>ses antécédents</u>, on note un retard mental accompagné de troubles caractériels, des décompensations psychotiques fréquentes pour lesquelles elle est traitée par neuroleptiques; elle a travaillé en atelier protégé dans les années 1970, ce qui n'a pu être poursuivi en raison de ces troubles.

On note aussi une cardiopathie hypertrophique, et des troubles du rythme cardiaque (ESV, bigéminisme).

Son traitement est fait de lercanidipine 10 mgx1, carvédilol 6,25 mg 2x1/2cp, vitamine D, lorazépam 2,5 mg au coucher, rispéridone 2 mg x3, trazodone 100 mg, paracétamol 1 g x4 et tramadol 50 mg à la demande (max 6 fois/jour).



L'examen clinique relève une discrète tachycardie à 101 bpm, des dyskinésies bucco-faciales et constate l'escarre du siège qui apparaît douloureux. La patiente est bien éveillée, répond correctement aux questions et exécute bien les ordres simples; elle ne présente aucun signe de déficit neurologique focal.

Les examens réalisés aux Urgences:

- Biologie: hyperleucocytose à 12.800/ mm³, formule neutrophilique; CRP 38 mg/l, GRF calculé à 93 ml/min/1,73 m² selon EKFC. Les ions et les enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont normaux;
- ECG: rythme sinusal 101 bpm, nombreuses ESSV, rares ESV, QTc 454 ms;
- Réactions urinaires: nitrites +; sédiment: 475 globules blancs et 1.712 globules rouges/mm³, cellules épithéliales +, bactéries ++, cylindres granuleux +. La culture rentrera positive pour E. coli multisensible;
- PCR Covid-19 et grippe: négatives;
- Radiographie (Rx) du thorax: banale, pas de foyer ni d'épanchement pleural;
- Rx hanche g: clou gamma verrouillé;

fracture en cours de consolidation:

• Rx abdomen à blanc: dolichocôlon sans fécalome.

Une sonde urinaire est mise en place, une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique est débutée pour infection urinaire et la patiente est hospitalisée dans le service de Gériatrie.

Les cris stéréotypés, bien que toujours présents, ne se manifestent que lorsque la patiente est seule dans sa chambre. Le traitement antalgique est adapté aux plaintes et échelles objectives de douleur. L'évolution biologique est favorable; la sonde urinaire est retirée et une relance motrice est tentée; la sortie est programmée.

Malheureusement, le matin de la sortie (l'1), elle présente un état subfébrile (37,8 °C), est très agitée et franchement dégradée par rapport aux jours précédents; elle présente des sudations profuses et est tachycarde: la sortie est reportée.

L'anamnèse est illusoire et l'examen clinique banal. Le soir, fièvre franche à

38.5°C. Un nouveau bilan est lancé:

- Biologie: pas de syndrome inflammatoire aigu (CRP I mg/l), discrète hyperleucocytose:
- Scanner cérébral: banal:
- Urines: le sédiment montre quelques GB, la culture retrouve un E. coli multisensible.
- PCR Covid (plusieurs cas positifs dans le service): négative;
- Rx du thorax: négative;
- Hémoculture en phase fébrile: rentreront négatives;
- Uroscanner: pas d'obstacle sur les voies urinaires, pas de signe direct de pyélonéphrite.

Malgré une antibiothérapie de 2^e ligne par ceftriaxone (hypothèse de pyélonéphrite aiguë), la fièvre persiste plusieurs jours, jusqu'à 39 °C. La patiente reste suante et tachycarde.

À l'3, on constate des fasciculations des membres inférieures et un clonus est mis en évidence, de même qu'une rigidité musculaire globale. La biologie montre une hypernatrémie à 152 mmol/l, la CRP est normale.

Un syndrome sérotoninergique est évoqué, sur prise de trazodone et augmentation de la dose de tramadol. La patiente est hydratée et la trozodone arrêtée.

Une ponction lombaire sera tentée sans succès, la patiente étant franchement non collaborante.

Les sudations diminuent à l'5, les fasciculations et les clonies ne sont plus constatées à l'6. L'hyperthermie persiste et la CRP se positive à nouveau. Le diagnostic de bronchopneumonie d'inhalation est retenu (apparition de râles crépitants) et du scanner thoracique.

Une 3^e ligne d'antibiotiques est débutée, permettant l'apyrexie stricte à 48 h.

L'évolution clinique et biologique étant rapidement favorable, la patiente pourra finalement regagner la MRS. ■

DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

La référence contre la douleur et la fièvre

Une gamme complète adaptée à tous



COMPRIMÉ EFFERVESCENT



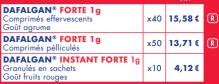
Soulage la douleur 2X plus vite¹ Solubilité optimale⁴ Goût agrume



COMPRIMÉ SEC



Développé pour une prise facile Comprimé fin et pelliculé



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



GRANULÉS EN SACHET



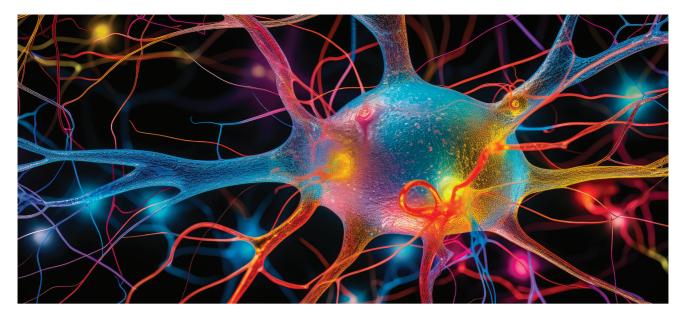
Nouveau goût fruits rouges Prise sans eau Facile à emporter

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés / DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sochet COMPOSITION QUALITATIVE EN 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 1 g 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 <u>Posologie</u> 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 a comprimés effervescents et DAFALGAN FORTE 1 a 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 1 g. 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 : DAFÁLGAN 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, a 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 glutalhion 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 effe Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. Comprimés: Prendre les comprimés vec un verre d'eau sons les croquer. En cas de problèmes de dégluition 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 Poids (âge approximatif): \geq 50 kg (\geq 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 journolière efficace la plus faible possible doit être envisagée sants 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, souf 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 abasisser 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 confient 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 sochet 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 (≥ 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100), rare (≥ 1/10.000, < 1/100), rere fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). DAFAIGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFAIGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Classes de système d'organe Affections hématologiques et du système lymphatique Très rare : Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, neutropénie, neutropénie, neutropénie, anémie hémolylique, agranulocytose ; fréquence indéterminée : Anémie : Affections du système immunitaire Rare : Réactions allergiques ; frès 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, citère ; Très rare : Hépatotoxicité ; Fréquence indéterminée : Hépatite, przyme 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'; Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique (dont hypotension)', Choc anaphylactique', Angioedème (oedème de Quincke)'. Affections respiratoires thoraciques et médiastinales Fréquence indéterminée Troubles du metabolisme et de la nutrition Ties rare: Acidose métabolisque à fou anionique deve, lorsque la fluctoxacilline est associée au paracédamol? Affections gastro-intestinales Rare: Doubler abdominale, Diarrihee. Affections hépatobiliaires Fréquence indéterminée : Augmentation des enzymes hépatiques. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare : Rash', Purpura', Urticaire', Erythème '; Très rare : Réactions cutanées graves' ; Fréquence indéterminée : Eruption médicamenteuse fixe. 'La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. 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 : ÚPSA 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





Le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique (SS) est un effet indésirable potentiellement mortel, conséquence d'un excès d'activité sérotoninergique au niveau du système nerveux (SN) central et périphérique. Il est associé à l'usage de divers médicaments et de certains stimulants récréatifs.

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est l'un des 3 neurotransmetteurs le plus souvent associés aux symptômes dépressifs. Elle est synthétisée dans le SNC et dans le SNP par décarboxylation et hydroxylation du tryptophane, un acide aminé, et constitue un médiateur biochimique central et périphérique. La sérotonine peut se lier à plusieurs familles de récepteurs (R) 5-HT. Une fois produite, la sérotonine est stockée ou rapidement inactivée par la monoamine-oxydase (MAO). Bien qu'aucun R ne soit seul responsable du SS, il est reconnu dans la littérature que les sous-types 5-HTIA et surtout 5-HT2A jouent un rôle important.

La sérotonine a de très nombreuses fonctions. Au niveau du SNC, elle est présente dans les noyaux du raphé du tronc cérébral où elle inhibe la neurotransmission excitatrice. Elle module la thermorégulation, l'état de veille/sommeil, l'attention, l'humeur, le comportement affectif et alimentaire, la sexualité, l'appétit, le tonus moteur, la perception de la douleur et les vomissements. Au niveau périphérique, elle stimule la vasoconstriction, les contractions utérines, la bronchoconstriction, la motilité gastro-intestinale et l'agrégation plaquettaire3.

Circonstances de survenue

Le SS apparaît le plus souvent dans les 24 h et même dans les 6 h qui suivent le début, le changement ou l'ajout d'un médicament sérotoninergique. Il peut survenir en cas de surdosage (intoxication aiguë), mais aussi aux doses thérapeutiques; le plus souvent, il est la conséquence d'une interaction entre plusieurs médicaments sérotoninergiques. Il peut également être observé au début d'un traitement par sérotoninergique suivant de trop près l'arrêt d'un autre sérotoninergique.

Dans diverses données de pharmacovigilance, la plupart des patients ayant présenté un SS étaient traités par un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), en combinaison avec un autre agent sérotoninergique. Une étude française portant sur 125 patients ayant présenté un SS a cependant montré

que 40% des patients ont développé le syndrome au cours d'un traitement avec un seul médicament sérotoninergique, principalement un ISRS ou la venlafaxine, et, dans 60%, des cas il s'agissait d'une interaction médicamenteuse, essentiellement entre le tramadol et un ISRS1.

Épidémiologie

Comme il n'existe pas de consensus sur le seuil de toxicité de la sérotonine ou sur les critères diagnostiques du SS, l'incidence réelle est inconnue. Selon certains auteurs, l'incidence de la toxicité de la sérotonine chez les patients sous traitement sérotoninergique serait très faible², pour d'autres, l'incidence réelle est probablement fortement sous-estimée³ et probablement en augmentation devant la consommation, elle-même croissante, de médicaments sérotoninergiques, en particulier des ISRS.

Dans une grande série de cas de surdosages, une toxicité modérée est survenue dans 14% des cas d'intoxication par ISRS et la moitié des personnes prenant un IMAO en association avec un agent

sérotoninergique ont présenté au moins une toxicité sérotoninergique modérée à sévère.

Clinique/Diagnostic

Le diagnostic est clinique, parfois difficile à poser, les manifestations étant aspécifigues. On accordera une importance particulière aux antécédents médicaux (p. ex., dépression nerveuse) et aux traitements réellement suivis (changements de doses, ajout de nouveaux médicaments...) ainsi qu'à la consommation de substances illicites.

La triade clinique classique consiste en:

- Une modification de l'état mental (angoisse, agitation, confusion, désorientation, delirium...);
- Des symptômes neuromusculaires (rigidité, tremblements, nystagmus, myoclonies, ataxie, hyperréflexie, hypertonie, surtout des membres inférieurs);
- Une instabilité du SN autonome (symptômes dysautonomiques): hyper- ou hypotension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, mydriase, transpiration abondante, diarrhée.

Dans les cas les plus graves, on peut assister à une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale, une acidose métabolique, des convulsions voire un coma ou un choc avec chute des résistances vasculaires périphériques ou encore une CIVD. L'évolution peut être fatale par défaillance multiviscérale.

Ainsi, le tableau clinique est très variable et la triade complète n'est pas toujours présente. Tant le déclenchement que la sévérité du tableau sont liés à une susceptibilité individuelle qui pourrait s'expliquer par des variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (p. ex., un polymorphisme des R de la sérotonine). Un niveau critique de sérotonine semble nécessaire au développement du SS, mais cette valeur critique apparaît être individuelle.

Dans les lignes directrices de Maudsley⁴, en psychiatrie, 3 niveaux de sévérité sont mentionnés en fonction des symptômes présents:

- Bénin: anxiété, HTA, tachycardie, hyperréflexie, diarrhée;
- Modéré: agitation, clonus, tremblements, hyperthermie;
- Grave: hyperthermie, confusion, hypertonie, insuffisance respiratoire, coma, décès.

Aucun marqueur biologique n'a été identifié pour confirmer un SS; cependant, une hyperleucocytose, un faible taux de bicarbonate, une augmentation

de la créatininémie et des transaminases ont été signalés.

Des critères cliniques ont été proposés, mais ne sont pas validés. Les critères de toxicité sérotoninergique de Hunter (Tableau 1) sont simples à appliquer; leur sensibilité est de 84% pour une spécificité de 97% pour le SS modéré et sévère. Les cas légers sont plus difficiles à distinguer de nombreux autres troubles ou d'autres effets indésirables médicamenteux. Ces critères ne seront pas utilisés pour établir un diagnostic différentiel.

Diagnostic différentiel

- Processus infectieux:
- Maladie neurologique (encéphalite, méningite...);
- Maladie métabolique:
- Delirium tremens, syndrome de sevrage alcoolique;
- Syndrome d'arrêt sérotoninergique;
- Stiff man syndrome;
- Intoxication aux sympathomimétiques,

TABLEAU I - Critères de Hunter de toxicité sérotoninergique

Prise d'un agent sérotoninergique à dose thérapeutique ou toxique + au moins I des 5 critères suivants:

- Clonus spontané
- Clonus inductible + agitation OU transpiration
- Clonus oculaire + agitation OU transpiration
- Tremblements ET hyperréflexie
- Hypertonie musculaire ET température > 38 °C ET clonus oculaire OU clonus inductible



TABLEAU 2 - diagnostic différentiel entre le SS et le syndrome malin des neuroleptiques

	Syndrome sérotoninergique	Syndrome malin des neuroleptiques
Médicament déclencheur	Effet sérotoninergique	Effet dopaminergique (souvent antipsychotiques)
Rémission des symptômes	Récupération rapide à l'arrêt du médicament	Récupération progressive à l'arrêt du médicament
Début	Plutôt brutal, généralement dans les 24 h	Plutôt progressif, sur quelques jours ou quelques semaines
Symptômes neurologiques	Hyperactivité neuromuscu- laire ++: clonus, myoclo- nies, tremblements	Hypoactivité neuromuscu- laire ++: symptômes ex- trapyramidaux, hypokinésie, rigidité diffuse
Réflexes	Hyperréflexie	Hyporéflexie ou réflexes normaux
Pupilles	Mydriase	Normales

syndrome adrénergique;

- Syndrome malin des neuroleptiques (Tableau 2): potentiellement mortel, il concerne le plus souvent une réaction indésirable aux antipsychotiques. Il peut être confondu avec le SS, en particulier chez les patients prenant plusieurs médicaments psychotropes. Il évolue plus lentement et est associé à une rigidité, mais pas à une hyperréflexie ou à un clonus;
- Toxicité anticholinergique: caractérisée par une hyperthermie et une altération de l'état mental. Le tonus musculaire et les réflexes sont normaux; la peau est sèche et érythémateuse;
- Hyperthermie maligne: survient rapide-

ment après une exposition à des agents anesthésiques et à des relaxants musculaires. Elle consiste, à l'instar d'une hyperthermie, en une tachycardie et une rigidité sévère; on la distingue du SS par l'étude des antécédents, des médicaments pris et du degré de rigidité.

Étiologie - Physiopathologie

Le SS pourrait être provoqué par 4 mécanismes principaux:

- I. Diminution de l'inactivation de la sérotonine (IMAO, linézolide);
- 2. Diminution de la recapture de la sérotonine (ISRS, IRSN, tricycliques, amphétamines, cocaïne, MDMA, tramadol);

- 3. Augmentation de la libération de la sérotonine (amphétamines, MDMA, lithium);
- 4. Augmentation de la concentration des précurseurs de la sérotonine (L-tryptophane).

D'autres mécanismes sont cités: inhibition du métabolisme de la sérotonine (buspirone, IMAO), activation des R sérotoninergiques (LSD, trazodone, fentanyl, lithium) ou encore inhibition du cytochrome P450. Ceci est important cliniquement, car cette inhibition pourrait entraîner une exposition accrue à certains médicaments sérotoninergiques. Ainsi s'expliquerait le fait que l'association ISRS/ tramadol est la cause la plus fréquente de SS, en créant un cycle augmentatif.

Prise en charge

En cas de doute diagnostique, il est conseillé d'arrêter tout agent sérotoninergique et de commencer un traitement de soutien. Le traitement est essentiellement symptomatique allant parfois jusqu'à sédater le patient (benzodiazépines) voire à recourir à la ventilation mécanique ou même à la curarisation.

- I. Hospitalisation (en unité de soins intensifs pour les cas sévères mettant en jeu le pronostic vital);
- 2. Arrêt du ou des médicaments sérotoninergiques;
- 3. Surveillance des électrolytes, de la fonction rénale, des CPK et de l'équilibre hydrique;
- 4. En cas d'agitation: sédation par ben-



- zodiazépines;
- 5. En cas de convulsions: benzodiazépines et/ou barbituriques IV;
- 6. En cas d'HTA réfractaire à la sédation: médicament à courte durée d'action (esmolol, nitroglycérine). Éviter les médicaments à longue demi-vie, car l'instabilité du SN autonome peut évoluer rapidement vers une hypotension sévère;
- 7. En cas d'hypotension: remplissage vasculaire, vasopresseurs (adrénaline, noradrénaline) tout en sachant qu'ils ont une action dopaminergique qui peut aggraver théoriquement le SS;
- 8. En cas d'hyperthermie: hydratation parentérale, refroidissement externe, benzodiazépines voire curarisants non dépolarisants (contrôle de l'hyperactivité musculaire);

- 9. Antagoniste de la sérotonine:
 - a. La cyproheptadine est l'antidote spécifique; c'est un antagoniste des R-I de l'histamine ayant des propriétés antagonistes 5-HTIA et 5-HT2A. Le niveau de preuve de ce traitement est faible. Elle n'accélère pas la guérison, mais agit sur les symptômes, améliorant le confort du patient (recommandation grade C). Elle peut être proposée quand la température est supérieure à 38,5 °C ou en cas de rigidité musculaire importante, à la dose initiale de 12mg suivie de 2 mg toutes les 2h si le patient reste symptomatique (adulte); la dose d'entretien est de 8mg/6 h et la dose maximale de 32mg/24h. Pour l'enfant: 0,25mg/kg/j à répartir toutes les
- 6 h avec un maximum de 12mg/i. Ce médicament n'est plus disponible en Belgique ni au Grand-Duché, mais bien en France, à usage oral (comprimés écrasés ou sirop à administrer par sonde gastrique);
- b. La chlorpromazine est un antagoniste des R 5-HT2A et un antagoniste de la dopamine. Elle peut entraîner une hypotension et diminuer le seuil convulsivant. Une extrême prudence est de mise en cas d'utilisation.

Pronostic

Il est généralement favorable si le diagnostic ne tarde pas et que le traitement est adapté: les symptômes disparaissent généralement en 24-72h.

Remarque: l'implication des antipsychotiques dans le SS est controversée. Des rapports de cas suggèrent une association avec les antipsychotiques de 2e génération. Ces médicaments antagonisent les R-D2 de la dopamine et les R 5-HT2A de la sérotonine, mais certains agissent aussi comme agonistes partiels des R-5-HTIA. Le mécanisme est mal compris; certains suggèrent que l'antagonisme des 5-HT2A-R pourrait entraîner une accumulation de la sérotonine et une activation cumulative des R 5-HTIA. Il existe aussi des preuves anecdotiques soutenant l'efficacité de certains antipsychotiques (olanzapine, chlorpromazine) dans le traitement du SS, sans que la sécurité et l'efficacité n'aient été évaluées. Ils ne font pas partie des traitements recommandés.

TABLEAU 3 - Substances associées à un syndrome sérotoninergique (liste non exhaustive)

IMAO-A (irréversible)	Isocarboxazide, phénelzine
IMAO-A (réversible)	Moclobémide
IMAO-B	Sélégiline, rasagiline
IRSN	Duloxétine, venlafaxine
ISRS	Citalopram*, escitalopram, fluoxétine*, paroxétine, sertraline*
Tricycliques	Amitriptyline, amoxapine, clomipramine, désipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, nortriptyline, protriptyline
Autres antidépresseurs	Bupropion*, buspirone, lithium, mirtazapine, trazodone
Antiépileptiques	Lamotrigine, carbamazépine, valproate
Antimigraineux	Triptans (agonistes 5-HTT), ergotamine, méthylergonovine
Médicaments de l'obésité	Sibutramine
Antimicrobiens	Linézolide, Ritonavir, Fluconazole
Antiémétiques	Ondansetron, granisétron, métoclopramide
Opiacés	Morphine, buprénorphine, fentanyl, oxycodone, dextrométhorphan, pentazocine, tramadol*
Stimulants du SNC	Amphétamines, atomoxétine
Drogues illicites	Cocaïne, LSD, MDA, MDMA (ectasy), métamphétamine, psilocybine
Phytothérapie	Millepertuis
Acides aminés/Nutrithérapie	L-Tryptophane
Autres	Dapoxétine, olanzapine, bleu de méthylène, cyclobenzaprine, chlorphéniramine

IMAO: inhibiteurs de la monoamine-oxydase; 5-HT1: 5-hydroxytryptamine I; LSD: diéthylamide de l'acide lysergique; MDA: méhylenedioxyamphétamine; MDMA: 3,4- méthylenedioxymethamphétamine; IRNS: inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. *Top 5 des substances incriminées

Références:

- 1. Abadie D, Rousseau V, Logerot S, Cottin J, Montastruc JL, Montastruc F. Serotonin Syndrome: Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. Journal of clinical psychopharmacology. 2015 Aug;35(4):382-8. P3.
- 2. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. Clin Toxicol (Phila). 2022 Feb;60(2):143-158. doi: 10.1080/15563650.2021.1993242. 2021 Nov 22. PMID: 34806513.
- 3. Mikkelsen N, Damkier P, Pedersen SA. Serotonin syndrome-A focused review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2023 Aug;133(2):124-129. doi: 10.1111/bcpt.13912. Epub 2.023 Jun 20. PMID: 37.309.284.
- 4. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 13thed. Wiley-Blackwell; 2018: 337.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance* 10 mg comprimés pelliculés: Jardiance* 25 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé contient 10 mg d'empagifilacine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé contient 15 mg d'empagifilacine. Profile PMARMARCH CONTRE PMARMARCH CO

respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou sommolence. L'acidocètice doit être immédiatement rechérche ches petatients acus de surveuue de ces symptimes, independamment de la poème. Su ma adocicities est suspecté au dispositiqué che au ny patient, le traitement par empagilifozine doit être immédiatement arrêle. Le traitement doit être interrompu ches patients qui sont hospitaleis pour des interventions chiurgicales indusés ou des pathologies médicales aquis graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cértorienie (est hospitaleis pour et les ragis est préfér à au ceturur let au de ceinne dans l'uneil, Le traitement par empagificione ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabitation de l'état page et l'acidocétisse divient être pris en consideration. Les patients sus qualitent pouvant protections par l'acidocétisse divient être pris en consideration. Les patients sus quelles bla nochorientes (par exemple, des patients ayant un diabète de bye 2, avec un faible taux de peptide C, ayant un diabète cato-immun de l'adulte (LADA) que des antécétients de parcisette), les patients avec des différence entrient protections entrainant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients chez qui les dosse d'insulire ont été réduites et ceux dont les besons en insulire sont accurs en taison d'une materiale aigué, d'une intervention chiurquel ou d'une consommation excessive d'aboot. Chez ces patients, les inhibiteurs du SCIZ d'une des patients pur les soutes que les sont des patients avec des affections entrainant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients chez qui les dosse d'insulire out été réduites et des cours d'une materiale d'une d'une entrevention chiurquel eu d'une consommation excessive d'aboot. Chez ces patients, les inhibiteurs du SCIZ d'une des patients présent pur seul partie de la prise au l'acid de la prise aliment par inhibiteur du SCIZ d'un

Tempagificame duit être emisagée chez les patients ayant une infection des voies un'raises avec des complications. <u>Fascille nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)</u>
Des cas de fascille nécrosante du périnée (gassi appelée » gangrène de Fournier) in de l'ét apportés chez des patients dichétiques de sexe masculin et fermin pretant des inhibitieurs du SCIIZ. Cet évémenter ner amais grave ut entact protentilement en jeu le pronosite vitul des patients nécesséte une intervention chiruquicale et un tratement antibiotique en urgence. Il conviert de recommandre aux patients de consulter un médein s'ils dévengent des symptimes els qu'une douleur, une sensibilité, un de différence de l'étaportés de consulter un médein s'ils dévengent des symptimes els qu'une douleur, une sensibilité, un autre inhibitieur de l'accommandre aux patients de consulter un médein s'ils dévengent de Pournier, le traitement par Jardiance doit être interançue de la caus génitate ou prévale au prévale à des suspicion de gangrène de Pournier, le traitement par Jardiance doit entre interrompu et un traitement rapole (comprenant des ambilioques et un dévinément chiruquis) oit être instaure. Amputations des membres inférieurs quientaine de la dévinément chiruquis doit être instaure. Amputations des membres inférieurs quientaine de sanctive de caus d'amputation du nombilieur du SCIIZ.

In journe 18 d'agrit d'un effet de desse. Comme pour tous les petients distributes il est montre pour les pleds. Atteinte hépatique Des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés avec l'empagificoire et or unique effetis étable. Autre de l'accissable de l'ac

glychmie (tors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) Préquent : Soif Peu fréquent : Acidocitose* • Classe de système d'organe : Affections gastro-intestinales : Fréquent : Constipation • Classe de système d'organe : Affections de la peau et du tissu sous-cutaré : Fréquent : Purti (pénétale) - Rohr Peu fréquent : Interior - Anglo-sedime • Classe de système d'organe : Affections or rein et des voies urinaires : Fréquent : Augmentation des incloses sériques Peur fréquent : Dysurie très rare : Néphrite tubulo-interstitielle • Classe de système d'organe : Intestigations : Fréquent : Augmentation de la creatinine sanginne blasse du doit de filtration glomeiulaire - Augmentation de l'interior de la creatinie sanginne blasse du doit de filtration glomeiulaire - Augmentation de la reinterior de la creatinie sanginne blasse du doit de filtration glomeiulaire - Augmentation de la reinterior de l'active de l'active

zine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagillorian et lom (8,8 %). Comma eave le placebo, des infections des vieis unraises not ités rapportées plus fréquement pour l'empagilloriare chez les patients avec des antécédents d'infections des sois univaires charis chroniques ou récurrentes. L'intensité (bégien, modrées, exèrer) des infections des voies univaires charist similaire chez les patients sous empagilloriare et sous placebo. Des infections des voies univaires était similaire chez les patients sous empagilloriare et sous placebo. Des infections des voies univaires était similaire chez les patients sous empagilloriare et sous placebo. Des infections des voies univaires et al placebo; acume différence n'a été doservée chez les hommes. Approximate la fréquence globale des phopoderies plus réference n'a été doservée chez les hommes. Approximate la fréquence globale des propoderies de pression artérielle systolique, déstynitation, hypoterison, hypoterison orthostatique et synopole; à été similaire chez les patients baries par empagilioriare (empagilloriare 10 mg; c) 2,4 %, empagilloriare 2,5 mg; c),4 % y et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements phopoderiques et synopole; à été similaire chez les patients lagis de rois avec des événements présente une augmentation de la création es sonque et une basse du chétit de filtration glomérulaire a des comparable dans les groupes recevant l'empagilloriare to que placebo (0,3 %), placebo (0,5 %),

cale. TITULARE DE L'AUTORISATION DE MISE

GRHB Binney B. 117,135.61 (in logne) him am Phin in lieupen pu Mindros, Dy AUTORISATION DE MISE

SIR LE MARCHÉ EU1/14/390.014 (Lardance 10 mg – 30 comprimés) EU1/14/390.016 (Lardance 25 mg – 100 comprimés) EU1/14/390.016 (Lardan



Dyslipidémie et maladies cardiovasculaires: une révolution en marche

Tel était le sujet de l'exposé du Professeur Fabian Demeure, cardiologue au CHU UCL Namur (Godinne), déjà bien connu des confrères luxembourgeois, venu faire le point à l'invitation de Novartis sur l'apport que peut avoir l'inclisiran (Legvio®) sur la prise en charge des dyslipidémies, et plus spécifiquement sur la maîtrise du LDL-cholestérol.

Après une évaluation du risque cardiovasculaire du patient, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire par les tables SCORE2 et SCORE2-diabetes et en fonction des pathologies spécifiques, se pose la question: traiter ou ne pas traiter? Et les recommandations sont le plus souvent sans appel.

Pr Demeure: «Toute personne devrait avoir un LDL-cholestérol inférieur à 100 mg/dl, selon les dernières recommandations. Sur cette base, les recommandations préconisent toujours en première ligne thérapeutique une statine de haute intensité. Dans les deux mois qui suivent, si le traitement est insuffisant, on ajoute l'ézétimibe. Si cette bithérapie ne suffit toujours pas, les recommandations 2019 préconisaient un anticorps anti-PCSK9 en prévention secondaire ou en présence d'un risque familial élevé.»



Du step-by-step au one-step

Pr Demeure: «Cette stratégie a toutefois évolué, et l'on préconise aujourd'hui davantage de planifier le traitement en fonction du LDL-cholestérol initial. C'est la stratégie du traitement maximal initial, ou one-step. Ainsi, la Société Européenne de l'Athérosclérose recommande actuellement, chez les patients à haut risque, d'instaurer d'emblée une bithérapie. Si ce traitement est insuffisant, on envisagera donc plus rapidement un anticorps anti-PCSK9 ou un ARN interférent tel que l'inclisiran. Cette approche devrait d'ailleurs probablement être intégrée en 2025 dans les recommandations de l'ESC.>>

Inclisiran: cibler directement le PCSK9

L'inclisiran est un petit acide ribonucléigue interférent (pARNi) double brin, conjugué sur le brin sens avec une N-acétylgalactosamine (GalNAc) tri-antennaire pour faciliter son absorption par les hépatocytes. Au niveau des hépatocytes, l'inclisiran utilise le mécanisme d'interférence de l'ARN et limite la synthèse de la protéine PCSK9. Il en résulte une augmentation du nombre de récepteurs LDL disponibles, ce qui entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol dans la circulation.

Études cliniques pivots menées avec l'inclisiran

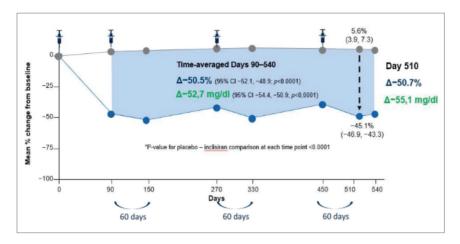
Le graphique ci-contre illustre les résultats de l'inclisiran dans les trois grandes études de phase 3 du programme Orion (Orion -9, -10 et -11), qui ont porté sur des patients proches de la patientèle vue au quotidien en consultation de cardiologie ou de médecine générale:

- 92% de patients sous statines (dont 74% sous statine de haute intensité);
- 14% de patients sous ézétimibe;
- 85% en prévention secondaire;
- 20% atteints d'une hyperlipidémie
- · niveau initial moyen de LDL-cholestérol de 110 mg/dl.

Pr Demeure: «La courbe montre, après le l'er boost à 3 mois, une réduction de moitié du taux de LDL-cholestérol, qui se maintient de façon stable avec deux injections annuelles d'inclisiran. Un autre effet important de l'inclisiran est une réduction d'environ 20% de la lipoprotéine A.>>

Ces résultats sont sans aucun doute en relation également avec l'adhérence

«La courbe montre, après le ler boost à 3 mois. une réduction de moitié du taux de LDL-cholestérol...» PR DEMEURE



au traitement nettement favorisée par le schéma d'administration de l'inclisiran: 2 premières injections en trois mois, suivies d'une injection tous les 6 mois. Ceci est conforté notamment par l'étude real life américaine KOMODO², qui a montré chez les patients traités par inclisiran une adhérence au traitement plus élevée que pour les anticorps anti-PCSK9.

Efficacité combinée à un excellent profil de sécurité

L'étude ORION-8 a par ailleurs étudié l'efficacité et la sécurité à long terme de l'inclisiran administré deux fois par an chez 3.274 patients cardiovasculaires à haut risque, dans le cadre d'une extension en mode ouvert à l'issue des études ORION-3, -9, -10 ou -11, soit

plus de 12.000 patients-années, donc un quart des patients traités pendant plus de 4,45 années.

Les résultats ont montré que:

- 78,4% des patients ont atteint les objectifs lipidiques fixés, avec une réduction de 49.4% du LDL-cholestérol au terme de l'étude avec l'inclisirant
- le développement d'anticorps anti-inclisiran a été rarement observé (5,1%), et n'impactait ni l'efficacité ni la sécurité du traitement:
- le profil de sécurité de l'inclisiran s'est avéré favorable et similaire à ce qui avait été observé dans les études antérieures.

ORION-8 confirme ainsi l'efficacité, la sécurité et la bonne tolérance à long terme de l'inclisiran chez les patients à haut risque cardiovasculaire avec un LDL-cholestérol élevé^{3,4}. ■

Dr R. Dehesbaye, bour Sember Luxembourg d'après la présentation du Pr Demeure

Réunion scientifique organisée avec le soutien des laboratoires Novartis

Références:

- 1. RCP Inclisiran
- 2. Niu, C., Parlapalli, A., Neenan, J., Ma, X., Osei-Wusu, A., Park, J., & McElligott, S. (2023). Six-Month Adherence Among Early Inclisiran Initiators vs. Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. Circulation, 148(Suppl 1), A12945-A12945.
- 3. Ray, K. K., Troquay, R. P., Visseren, F. L., Leiter, L. A., Wright, R. S., Vikarunnessa, S., ... & Landmesser, U. (2023). Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 11(2), 109-119.
- 4. Wright, R. S., Koenig, W., Landmesser, U., Leiter, L. A., Raal, F. J., Schwartz, G. G.,... & Ray, K. K. (2023). Safety and tolerability of inclisiran for treatment of hypercholesterolemia in 7 clinical trials. Journal of the American College of Cardiology, 82(24), 2251-2261.

Messages à retenir sur l'inclisiran (Leqvio®)

- ARN interférent
- Mode d'action spécifique au foie: inhibition de la synthèse de PCSK9
- 2 injections par an
- Environ 50% de réduction du LDL-cholestérol (+ petite baisse de la Lp(a))
- Seule donnée de sécurité: réaction au site d'injection chez certains patients

Inclisiran et populations spécifiques

- Patients âgés: pas d'adaptation de la dose.
- Dans les études pivots, 54% des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 13% de ≥ 75 ans. Aucune différence globale de sécurité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

- Pas d'adaptation de la dose en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh).
- Pas de donnée disponible en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). L'inclisiran doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

- Pas d'adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou chez les patients en insuffisance rénale terminale.
- L'expérience de l'inclisiran chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Amylose ATTR: arsenal thérapeutique 2024

Le Professeur Antoine Bondue (Hôpital Universitaire de Bruxelles) était au Luxembourg le 12 juin dernier pour faire le point sur la prise en charge de l'amylose ATTR, et plus spécifiquement sur l'apport du vutrisiran (Amvuttra®), petit ARN interférent de 2^e génération.

Nous avons déià évoqué les amyloses à transthyrétine (ATTR) dans Semper Luxembourg, et la présentation du Pr Bondue était l'occasion de faire le point sur l'apport du vutrisiran, petit ARN interférent de 2º génération, dans la prise en charge de cette maladie.

L'amylose ATTR est une maladie que l'on croyait très rare jusqu'il y a quelques années, souligne d'emblée le Pr Bondue: «En réalité, la plupart des patients n'étaient pas diagnostiqués en pratique clinique. Mais l'avènement des outils scintigraphiques et le développement d'algorithmes bien codifiés nous ont fait prendre conscience de la fréquence de cette maladie.»

Deux maladies systémiques

Pr Bondue: «Historiquement, on pensait que l'amylose AL était la plus fréquente, mais on sait aujourd'hui que c'est l'amylose à transthyrétine qui occupe l'avant de la scène clinique.»

Les amyloses AL sont dues à la présence d'une paraprotéine circulante, qui se dépose au niveau de nombreux tissus, dont le cœur. Les amyloses à transthyrétine (ATTR), en revanche, sont liées à l'accumulation de transthyrétine, une protéine tétramérique qui transporte normalement les hormones thyroïdiennes et la vitamine A, dont la dissociation sous forme de monomères aboutit à des protéines de conformation anormale, qui s'agrègent sous la forme de fibrilles amyloïdes. Les dépôts amyloïdes sont un phéno-

mène observé lors du vieillissement normal, mais, chez certains patients, ce phénomène est accentué: c'est le cas des ATTR héréditaires, maladies à transmission autosomique dominante dont on connaît plus de 140 variants pathogènes.

En fonction du variant présent, les manifestations seront à prédominance neurologique ou à prédominance cardiaque, avec des phénotypes mixtes.

Exemple classique de ces phénotypes mixtes: la forme Val30Met, qui se manifeste généralement d'abord par des atteintes neurologiques (on parle de neuropathie amyloïde) pour évoluer vers une véritable maladie systémique, avec notamment une atteinte cardiaque, mais aussi motrice, oculaire ou rénale, avec, en l'absence de traitement, une issue fatale en une dizaine d'années.



Pr Bondue: «Face à un patient, il faut retenir que l'on peut avoir affaire à n'importe quel variant, et ce, que le patient soit à prédominance cardiaque ou neurologique. Il est dès lors essentiel de confirmer le diagnostic par un test génétique.»

La figure ci-dessous résume les diverses manifestations de l'amylose ATTR, et illustre bien les différents signes d'appel de la maladie, qui peuvent amener le patient à la consultation.

Imagerie et diagnostic

L'ECG manque de sensibilité pour identifier l'amylose cardiaque, et seuls 25% des patients présentent un microvoltage caractéristique. En revanche, un signe très évocateur est la disproportion entre l'hypertrophie ventriculaire gauche observée à l'échographie



Traduit de Nativi-Nicolau, | et al. Heart Failure Reviews, 2021:1-9.

Le saviez-vous?

Amylose cardiaque et sténose aortique: 16% des patients atteints de sténose aortique au-delà de 75 ans ont potentiellement une ATTR associée et, si l'on considère le groupe des sténoses aortiques à bas débit et bas gradient, 30% des patients ont des dépôts amyloïdes détectables².

Il est important d'y penser, car à traiter ces patients par TAVI en manquant le diagnostic, on manque une opportunité d'améliorer le pronostic du patient. Un canal carpien bilatéral peut précéder d'une bonne dizaine d'années les manifestations cardiagues, et l'on retrouve des antécédents de canal carpien bilatéral chez 60% des patients ATTR. Il en va de même pour le canal lombaire étroit, qui n'est pas toujours seulement d'origine arthrosique: chez 30% des patients qui ont des dépôts de haut grade dans le ligament jaune, on peut retrouver des dépôts amyloïdes cardiaques (Debonnaire et al., JACC Cardioonco 2024).

et l'absence d'hypertrophie à l'ECG. Les outils de diagnostic pour le cardiologue sont aujourd'hui bien codifiés, et comprennent notamment les classiques échographies, ECG et IRM cardiaque, mais surtout la scintigraphie cardiaque qui permet de diagnostiquer et surtout grader avec une haute sensibilité et spécificité l'amylose TTR (sauvage et héréditaire).

Les premières options pharmacologiques

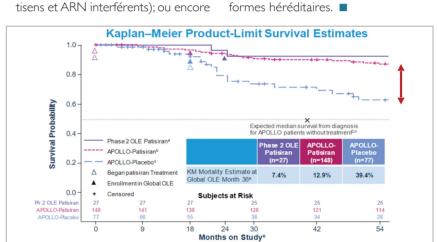
Les options pharmacologiques sont apparues il y a une dizaine d'années:

• stabilisation de la protéine TTR pour l'empêcher de se dissocier et de se déposer au niveau des tissus (mode d'action du tafamidis);

• anticorps visant à éliminer les dépôts tissulaires.

Le **tafamidis** permet de ralentir la progression de la neuropathie chez les patients Val30Met à un stade précoce. Il est indiqué pour les patients avec une polyneuropathie ATTR de stade 1, pour toutes les variantes (Val30Met ou non Val30Met)6

Il a constitué une avancée majeure pour le traitement de la maladie, et a été la première molécule à vraiment démontrer une efficacité sur la cardiopathie amyloïde, avec un bénéfice en termes de survie plus net dans les formes non héréditaires que dans les formes héréditaires.



Présentation orale: September 4-8, 2022 | XVIII Meeting of the International Society of Amyloidosis (ISA) 2022; Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis`with polyneuropathy: I 2-month results of an open-label extension study, D.Adams et al, Lancet Neurol 2021.

Quel traitement en 2024?

Les ARN interférents (patisiran, vutrisiran) et les ARN antisens (inotersen, eplontersen) sont les approches moléculaires de génération suivante. Comme l'a souligné le Pr Bondue, les ARN interférents permettent de bloquer très rapidement et de façon durable la production de TTR toxique au niveau hépatique, avec un knock-down rapide des taux circulants.

Étude APOLLO³

L'étude APOLLO est une étude de phase 3 réalisée avec le patisiran chez des patients hATTR avec polyneuropathie. L'étude a porté sur 225 patients atteints

d'amylose héréditaire à transthyrétine avec polyneuropathie de stade I ou 2, dont un sous-groupe avait un phénotype mixte avec atteintes cardiagues associées.

• blocage de la production hépatique

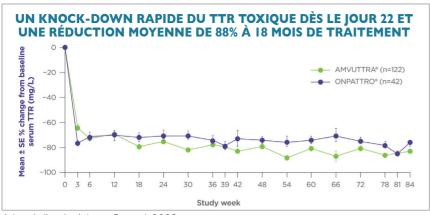
par les silenceurs géniques (ARN an-

Les résultats ont montré dans le groupe patisiran, par rapport au groupe placebo:

- · dès 30 mois de traitement, une mortalité de 7% dans le groupe APOL-LO-patisiran, contre 27% dans le groupe APOLLO-placebo;
- à l'analyse post-hoc à 4,5 ans de traitement, une mortalité de 12,9% dans le groupe APOLLO-patisiran, contre 39,4% dans le groupe APOL-LO-placebo.

HELIOS-A4: ARN interférent de 2^e génération

L'étude HELIOS-A a quant à elle évalué le vutrisiran, molécule de 2e génération, chez des patients atteints



Adapté d'après Adams, D. et al. 2023.

Patisiran (Onpattro®)	Vutrisiran (Amvuttra®)		
ARN interférent de I re génération	ARN interférent de 2 ^e génération		
Administration IV toutes les 3 semaines	Administration SC tous les 3 mois		
avec prémédication	sans prémédication		
Recul: 5 ans (Apollo OLE)	Recul: 18 mois (Helios A)		

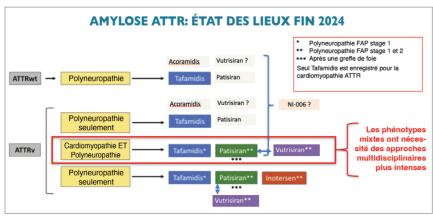
Knockdown rapide et soutenue des taux sériques de TTR toxique

Le patisiran et le vutrisiran sont indiqués pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints d'une polyneuropathie de stade I ou 2.

Adapté d'après Adams, D. et al. 2023.

d'amylose héréditaire à transthyrétine atteints de polyneuropathie.

À la différence du patisiran, qui s'administre par voie intraveineuse avec une prémédication toutes les trois semaines, le vutrisiran s'administre par voie sous-cutanée, sans prémédication, tous les trois mois. Comme le montre le graphique ci-dessus, les résultats de cette étude clinique randomisée ont confirmé la non-infériorité du vutrisiran par rapport au patisiran. Comme l'indiquent les deux courbes, on observe, tout comme pour le patisiran, un knock-down rapide (en 3 semaines) des taux sériques de TTR



Adapté d'après Garcia-Pavia et al., 2021.3

toxique, se maintenant à long terme avec une diminution de 83% et 88% après 9 et 18 mois, respectivement.

Le rôle essentiel du cardiologue dans la prise en charge multidisciplinaire

Le **patisiran** et le **vutrisiran** sont indiqués pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR amyloidosis) chez les patients adultes atteints d'une polyneuropathie de stade I ou 2⁶.

Les patients hATTR avec un **phénotype mixte** (polyneuropathie de stade I ou 2 associée à une cardiomyopathie) bénéficient également de cette indication. Lors du diagnostic d'une amylose cardiaque, il est essentiel de procéder à un **test génétique** afin de confirmer le diagnostic d'amylose héréditaire à transthyrétine, et de référer au neurologue afin d'évaluer et de confirmer la **polyneuropathie** clinique.

Dr R. Dehesbaye, pour Semper Luxembourg d'après la présentation du Pr Bondue

Réunion scientifique organisée avec le soutien des laboratoires Alnylam



Références:

- I. Cyrille et al. AJC 2014; 114: 1089-1083.
- 2. Nitsche et al. Journal of the American College of Cardiology (JACC) 2021;77:128–39.
- 3 Solomon, et al. Circulation 2019; 139(4): 431–443. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis.
- 4 Gonzalez-Duarte, A., Adams, D., Tournev, I., Taylor, M., Coelho, T., Plante-Bordeneuve, V., ... & Polydefkis, M. (2022). HELIOS-A: results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Journal of the American College of Cardiology, 79(9_Supplement), 302-302.
- Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M., Basso, C., Brucato, A.,... & Linhart, A. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European journal of heart failure, 23(4), 512-526.
- 6. Consulter le SmPC pour plus de détails.

▼ DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Onpattro 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque mL contient du patisiran sodique correspondant à 2 mg de patisiran. Chaque flacon contient du patisiran sodique correspondant à 10 mg de patisiran formulé sous la forme de nanoparticules lipidiques. Excipients à effet notoire Chaque mL de solution à diluer contient 3,99 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. FORME PHARMACEUTIQUE Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). Solution homogène, opalescente, de couleur blanc à blanc cassé (pH d'environ 7). INDICATIONS THERAPEUTIQUES Onpattro est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade I 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. Posologie La posologie recommandée d'Onpattro est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines. La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids ≥ 100 kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg. Le traitement doit être instauré le plus tôt possible après l'apparition des symptômes (voir rubrique 5.1 du RCP). La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie progresse vers une polyneuropathie de stade 3 doit être prise selon l'appréciation du médecin, en fonction de l'évaluation globale des bénéfices et des risques (voir rubrique 5.1 du RCP). Une supplémentation en vitamine A à la dose d'environ 2 500 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par Onpattro (voir rubrique 4.4 du RCP). Prémédication requise Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'Onpattro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) (voir rubrique 4.4 du RCP). Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion. • Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent) • Paracétamol oral (500 mg) • Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphénhydramine ou son équivalent) • Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (20 mg de famotidine ou son équivalent). Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale. Si le tableau clinique le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives d'Onpattro, sans survenue de RLP avant toute réduction de la prémédication par corticoïdes. Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). Dose oubliée En cas d'oubli d'une dose, Onpattro doit être administré dès que possible. • Si Onpattro est administré dans les 3 jours suivant l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration en suivant le calendrier initial des perfusions du patient. • Si Onpattro est administré plus de 3 jours après l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration toutes les 3 semaines à compter de la date de la nouvelle perfusion. 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 ≤ I x la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > 1 x LSN, ou bilirubine > 1,0 à 1,5 x LSN et tout autre taux d'AST). Onpattro n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf 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 (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m2). Onpattro n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'Onpattro 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 Onpattro est destiné à un usage intraveineux. • Onpattro doit être dilué avant la perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6 du RCP). • Une ligne de perfusion dédiée contenant un filtre en polyéthersulfone (PES) de 1,2 microns pour perfusion en ligne doit être utilisée. L'ensemble du matériel et des lignes de perfusion doivent être exempt de di (2-éthylhexyle) phtalate (DEHP). • La solution diluée d'Onpattro doit être perfusée par voie intraveineuse, sur une durée de 80 minutes environ, à un débit initial de perfusion d'environ I mL/min pendant les 15 premières minutes, suivi d'un débit augmenté à environ 3 mL/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion pourra être prolongée en cas de RLP (voir rubrique 4.4 du RCP). • Onpattro doit être administré par le biais d'une ligne d'accès veineux à écoulement libre. Le site de perfusion doit être contrôlé pour déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration. Une suspicion d'extravasation doit être prise en charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non-vésicants. • Le patient doit être surveillé pendant la perfusion et, si le tableau clinique le justifie, après la perfusion (voir rubrique 4.4 du RCP). • À l'issue de la perfusion, la ligne d'administration intraveineuse doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour avoir l'assurance que tout le médicament a été administré. La perfusion d'Onpattro à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré au moins 3 perfusions en l'établissement de soins. La décision d'administrer des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et recommandation du médecin référent. Les perfusions à domicile doivent être effectuées par un professionnel de santé. 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 Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Onpattro étaient l'œdème périphérique (29,7 %) et les réactions liées à la perfusion (18,9 %). Un patient (0,7 %) a arrêté le traitement pendant les études cliniques en raison d'une réaction liée à la perfusion. Liste des effets indésirables Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA et par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes: • Très fréquent (≥ 1/10) • Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) • Peu fréquent (≥ 1/100 à < 1/100). Effets indésirables signalés pour Onpattro à la dose de 300 microgrammes par kg Infections et infestations: Fréquent: Bronchite, Sinusite, Rhinite. Affections du système immunitaire: Très Fréquent: Réaction liée à la perfusion. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Fréquent: Vertiges. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: Dyspnée. Affections gastro-intestinales: Fréquent: Dyspepsie. Affections de la peau et du tissu sous- cutané: Fréquent: Érythème. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: Arthralgie, Spasmes musculaires. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent: Œdème périphérique ; Peu fréquent: Extravasation. Description d'effets indésirables particuliers Réactions liées à la perfusion (RLP). Les symptômes des RLP comprennent, sans toutefois s'y limiter: arthralgie ou douleurs (y compris les douleurs dorsales, cervicales ou musculo-squelettiques), bouffées vasomotrices (y compris un érythème de la face ou une sensation de chaleur cutanée), nausées, douleurs abdominales, dyspnée ou toux, dysphonie, gêne ou douleurs thoraciques, céphalées, éruption cutanée, prurit, frissons, étourdissements, fatigue, accélération de la fréquence cardiaque ou palpitations, hypotension pouvant inclure la syncope, hypertension, cedème facial. Dans les études cliniques, tous les patients ont reçu une prémédication avec un corticoïde, du paracétamol et des antihistaminiques H1 et H2 pour réduire le risque de RLP. Dans l'étude contrôlée par placebo menée en double aveugle, 18,9 % des patients traités par Onpattro ont présenté des RLP, contre 9,1 % des patients traités par le placebo. Chez les patients traités par Onpattro, toutes les RLP étaient d'intensité légère (95,2 %) ou modérée (4,8 %). Parmi les patients traités par Onpattro qui ont connu une RLP, 78,6 % ont présenté leur première RLP au cours des 2 premières perfusions. La fréquence des RLP a diminué avec le temps. Certains patients présentaient encore des RLP après 18 mois de traitement, et chez quelques patients, les RLP sont restées fréquentes. Peu de RLP ont entraîné l'interruption de la perfusion. Les RLP ont entraîné l'arrêt définitif d'Onpattro chez moins de I % des patients lors des études cliniques. Pour la prise en charge clinique des RLP, voir la rubrique 4.4 du RCP. <u>Edème périphérique</u> Dans l'étude contrôlée par placebo, un œdème périphérique a été signalé chez 29,7 % des patients traités par Onpattro et 22,1 % des patients traités par le placebo. Tous les événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement. Chez les patients traités par Onpattro, la fréquence des événements a diminué au fil du temps. Extravasation Une extravasation a été observée dans moins de 0,5 % des perfusions lors des études cliniques. Les signes et symptômes comprenaient une phlébite ou une thrombophlébite, un gonflement au site d'injection ou de perfusion, une dermatite (inflammation sous- cutanée), une cellulite, un érythème ou une rougeur au site d'injection, une sensation de brûlure ou une douleur au site d'injection. Autre(s) population(s) particulière(s) Patients ayant reçu une transplantation hépatique Dans une étude menée en ouvert chez 23 patients atteints d'amylose hATTR et présentant une progression de la polyneuropathie après une transplantation hépatique, le profil de sécurité du patisiran était conforme à celui obtenu lors des études cliniques précédentes (voir rubrique 5.1 du RCP). Immunogénicité La présence d'anticorps anti-médicament dirigés contre Onpattro a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps spécifiques du PEG2000-C-DMG, un composant lipidique exposé à la surface d'Onpattro. Dans les études cliniques contrôlées par placebo et menées en ouvert, 7 des 194 patients (3,6 %) atteints d'amylose hATTR ont développé des anticorps anti-médicament pendant le traitement par Onpattro. Un autre patient avait des anticorps anti-médicament préexistants. Les titres d'anticorps anti-médicament étaient faibles et transitoires, sans aucun signe d'effets sur l'efficacité clinique, le profil de sécurité ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique d'Onpattro. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: 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, 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/1/18/1320/001 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 05/2024 MODE DE DÉLIVRANCE 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.



Axura® 10 mg comprimes 21 Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de 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 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 pendant ou en denois des repas. Adultes: la dose maximaie recommandace est de 2 un gin de rois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression possoigique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4* s'emaine, 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 MIDA doit être évriée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pt 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, batorlène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphane, phénytoine, cimetidine, rantitidine, procainamide, quinidine, nicculine, hydrochlorrothiazide, 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 alcalinas 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; 10 mg; 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.





Comment va le monde, Monsieur? Il s'essouffle, Monsieur... Adapté de Shakespeare (1607)

Un congrès de la European Respiratory Society, fort de 20 000 participants réunis pour examiner les réponses de la recherche clinique et fondamentale aux menaces qui pèsent sur notre santé respiratoire, les changements climatiques, la montée des infections fongiques qui surpasseraient à court/moyen terme les infections bactériennes, l'omniprésence de polluants environnementaux, etc. Et ces réponses ne manquent pas d'allure si l'on en juge par la richesse du programme dont nous vous présentons quelques avancées qui peuvent changer la pratique quotidienne...

- Dans l'asthme, de nouvelles molécules à longue durée d'action évaluées dans des études de phase 3 réduisent les exacerbations avec une seule injection tous les 6 mois.
- Dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, les agents biologiques utilisés dans l'asthme réduisent les exacerbations chez les patients présentant une inflammation T2 et
- une hyperéosinophilie.
- Dans les infections fongiques, de nouvelles molécules arrivent: «enfin» diront les râleurs.
- Dans les troubles du sommeil, la pression positive continue n'est plus la seule option thérapeutique.
- Dans l'hypertension pulmonaire, l'avenir est au traitement individualisé avec des médicaments innovants et l'apport de

- l'intelligence artificielle dans l'imagerie.
- Dans l'oncologie thoracique, le scanner à faible dose évalue le risque de malignité de nodules pulmonaires dans le cadre du dépistage du cancer du poumon.

Découvrez tous les replays sur la plateforme https://live.ersnet.org/, accessible jusqu'au 30 décembre 2024.

Allô, Tonton, pourquoi tu tousses?

Réplique culte de Fernand Raynaud

La toux est un mécanisme de défense de l'organisme lorsque les voies respiratoires sont irritées ou encombrées. Sa prévalence est estimée à 20% dans la population générale, à l'origine de 5% des consultations en médecine générale et 20 % en pneumologie. Un interrogatoire minutieux et quelques examens judicieusement choisis permettent en général d'identifier la cause et de traiter en conséquence. Mais il reste un cinquième des patients qui souffrent de toux idiopathique/réfractaire qui ne répond pas au traitement optimal ou dont la cause n'a pas été identifiée. L'impact sur la qualité de vie est important avec des répercussions sur la vie du couple, le travail, les loisirs (concerts, cinémas...), sans compter les complications potentielles telles que les réveils nocturnes, les risques d'incontinence, de fractures et une anxiété permanente. En 2020, les études COUGH-1 et COUGH-2 ont montré l'effet du géfapixant, un antagoniste des récepteurs P2X3, sur la toux chronique réfractaire ou inexpliquée.

Le géfapixant en vie réelle

Le géfapixant (GEFA) agit en inhibant les récepteurs P2X3 présents sur les fibres nerveuses sensorielles dans la mugueuse des voies respiratoires. Ces fibres vagales de type C sont stimulées par l'inflammation et initient le réflexe de toux. Dans les études COUGH-I et COUGH-2, le géfapixant (GEFA) 45 mg 2x/j réduit la fréquence de la toux par rapport au placebo dès la semaine 4 avec une efficacité persistante (12 ou 24 semaines). Ce bénéfice s'observe

indépendamment du sexe, de l'âge, du diagnostic ou de la durée de la toux ainsi que de la gravité ou de la fréquence de la toux à l'inclusion. La qualité de vie est aussi meilleure sur la base du LCO (Leicester Cough Questionnaire) avec une amélioration ≥ 1,3 point sous GEFA par rapport au placebo (HR = 1,41, p = 0,040). À distance des essais cliniques randomisés, il était intéressant d'évaluer le GEFA en vie réelle. La présentation l du Dr Kayleigh Brindle (UK).

Les patients, majoritairement des femmes d'un âge moyen de 64 ans, ont été traités par GEFA 45 mg 2x/j pendant une semaine. Le critère primaire est la réponse symptomatique au traitement. Après une semaine, on observe une amélioration significative du «Leicester Cough Questionnaire» (11,6 vs 16, p = 0.028) et du «Hull Airway Reflux Questionnaire Score» (39,1 vs 21,3, p = 0,09). Des améliorations numériques sont également observées sur des échelles de mesures de la fréquence et de l'intensité de la toux, les sifflements et des essoufflements. La satisfaction des patients est bonne en

Traitement de l'hypertension pulmonaire Une lumière au bout du tunnel

Les dernières recommandations ESC ont modifié la définition de l'hypertension pulmonaire dans le sens où elle est aujourd'hui considérée comme une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne > 20 mmHg par cathétérisme cardiague droit au repos en état stable. Pour le futur du traitement, on pouvait logiquement s'attendre à quelques nouveautés avec beaucoup d'études portant sur des adaptations de formulations (treprostinil, valdenafil, ralinepag...) ou explorant de nouvelles pistes (stress oxydant, inflammation, facteurs de croissance) avec des molécules en phase 2 dont la plupart se sont révélées décevantes dans les essais cliniques, hormis deux, le sotatercept et le séralutinib. Que faut-il en penser?

Le sotatercept est une protéine de fusion capable de bloquer l'activité de l'activine et de restaurer la balance BMPR2/ activine, donnant ainsi naissance à une nouvelle classe thérapeutique. Une étude de phase 2 avait montré, en 2021, une amélioration des résistances vascu-

laires pulmonaires (RVP) avec un bon profil de tolérance, et ce malgré l'inclusion de patients très expérimentés. Dans la suite, l'étude PULSAR chez 88 patients avec une HTAP (un tiers avec des variants BMPR2) pré-traités, confirmait ces résultats prometteurs en termes d'amélioration du test de marche en 6 minutes (TM6) à 24 semaines (+ 40,8 mètres) et d'autres critères secondaires. En 2024, la FDA approuvait le sotatercept sur la base de l'étude STELLAR montrant à 24 semaines, une amélioration de la distance moyenne du TM6 (40,1

dépit de quelques effets secondaires tels que la perte de goût. La conclusion est qu'environ la moitié des patients souhaite continuer le GEFA en dépit d'un coût de 90 £/semaine. Les «Patient-Reported Outcomes» (PROs)

sont cohérents avec ce qui a été observé dans les essais cliniques randomisés.

Traitement d'une toux chronique selon les recommandations Un patient sur 2 est satisfait!

Les recommandations ERS/ACCP mentionnent différents traitements de la toux chronique, mais aujourd'hui on manque de données sur leur efficacité et la manière dont ils sont perçus par les patients dans leurs activités quotidiennes. Sont-ils globalement satisfaits? L'efficacité est-elle suffisante? Quels sont les effets secondaires? C'est à toutes ces questions qu'a voulu répondre cette étude² en intégrant dans l'analyse les «Patient-Reported Outcomes avec le "Global Rating of Change".

La cohorte observationnelle, monocentrique, a inclus 87 patients (âge moyen: 56,9 ans) avec une toux chronique, un BMI de 29,1 kg/m², non-fumeurs pour les deux tiers et anciens fumeurs pour un tiers. La durée médiane de la toux est de 7 ans avec une valeur moyenne de 61,7 mm sur l'échelle de sévérité VAS et une valeur moyenne de 10,81 pour la qualité de vie selon le "Leiscester Cough Questionnaire" (LCQ). Les patients étaient traités par une association de corticostéroïdes inhalés + LABA ± antagonistes des récepteurs des leucotriènes (40%), prégabaline/

gabapentine (22,5%), opioïdes (15%), une thérapie comportementale (3,75%) et diverses autres options (azithromycine, benralizumab, amitriptyline). Le ressenti du patient est mesuré par le "Global Rating of Change" (GROC).

Un patient sur 2 est satisfait

Globalement, les 87 patients rapportent un changement moyen du LCQ de 3,35 (p< 0,001) et un changement moyen du VAS de -19,6 mm (p< 0,001) après traitement. Près de la moitié des patients (46%) ne voient pas de bénéfice à leur traitement, tandis que 43 patients sur 87

(soit 49,4%) parlent d'une amélioration importante selon le GROC. Parmi ceux-ci, I I qualifient leur état "d'un peu mieux à modérément mieux" et 32 de "modérément mieux à excellent". De façon surprenante, on peut en conclure qu'à peine un patient sur deux voit sa toux chronique s'améliorer avec un traitement choisi selon les recommandations. ■

Références:

- 1. Brindle K, et al. ERS 2024;#PS-11.https:// live.ersnet.org/programme/presentation/561284
- 2. Wahab M, et al. ERS 2024;#PS-10.https:// live.ersnet.org/programme/presentation/559668

mètres sous sotatercept vs -1,4 mètres sous placebo), une amélioration des RVP, des taux de NT-proBNP et de la classe fonctionnelle, ainsi qu'une réduction des risques d'aggravation clinique et de la mortalité de toutes causes vs placebo + traitements conventionnels. Sur le plan de la sécurité, un risque d'érythrocytose et de thrombocytopénie a été décrit, justifiant un hémogramme complet avant chaque injection, voire même une contre-indication en cas de taux de plaquettes < 50 000/mm³. Le produit n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante.

Le séralutinib persiste et signe...

Le séralutinib est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases PDGFR, CSFIR et c-KIT, ce qui lui confère des effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs. L'étude de phase 2 TORREY avait déjà montré que le séralutinib administré par un inhalateur de poudre sèche 2x/ jour réduisait de 14% les RVP à la semaine 24 vs placebo chez des patients avec une HTAP de classe fonctionnelle II ou III, prétraités. La réduction atteignait 21% chez les patients en classe fonctionnelle III avec une amélioration de 37 mètres du TM6. Les taux de NT-proB-NP étaient significativement réduits dès la semaine 12.

Aujourd'hui ont été présentés les résultats à 72 semaines chez les patients inclus dans une extension de l'étude¹. Les résultats montrent la durabilité de l'effet du séralutinib à 72 semaines avec une amélioration des RVP > 15%. Le changement médian est de - 32% (-17%)

à -62%) chez 17 patients répondeurs sur les 28 inclus, associé à une amélioration du débit cardiaque (+ 19,6%) et une diminution moyenne de 11,8% de la pression artérielle pulmonaire. L'amélioration du TM6 est également confirmée à 72 semaines avec un gain de 38,6 mètres par rapport à l'inclusion. En termes de tolérance, les effets secondaires ne diffèrent pas de la première évaluation avec des céphalées, une toux, des troubles digestifs. Une étude de phase III est maintenant programmée (PROSERA), comparant le séralutinib à un placebo + le traitement standard de I'HTAP. ■

Référence:

 McLaughlin V, et al. ERS 2024;#OA1871 https://live.ersnet.org/programme/presentation/563629

Quand les agents biologiques de l'asthme s'invitent dans la BPCO

Trois anti-cytokines pour un changement de paradigme

L'idée d'évaluer les agents biologiques de l'asthme dans la bronchopneumopathie chronique obstructive est venue de ce constat que 30 % des patients BPCO peuvent avoir une inflammation T2 et des taux élevés d'éosinophiles sanguins liés à une diminution de la fonction pulmonaire et un risque accru d'exacerbations. Pour ces patients, aucun nouveau traitement n'est apparu ces 50 dernières années, et nous sommes toujours avec les corticoïdes oraux avec leur courte durée d'efficacité, un nombre élevé d'échecs et des effets secondaires qui augmentent la morbi-mortalité. Or, nous savons que, dans l'asthme éosinophilique sévère, l'inflammation est médiée par des cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) qui peuvent être bloquées par des anticorps monoclonaux. Le résultat est une amélioration de la fonction pulmonaire avec le benralizumab (anti-IL5), le dupilumab (anti-IL-4/IL-13) et le tézépélumab (anti-TSLP). Que faut-il attendre de ces agents biologiques dans la BPCO de type T2 avec hyperéosinophilie?

Un anti-II 5RQ dans l'étude ABRA

Une étude de 2014 avait montré des résultats prometteurs avec le benralizumab (BRZ) pour réduire les exacerbations chez des patients avec un taux d'éosinophiles > 200/µL, mais les résultats n'avaient pas été reproduits en 2020 dans les études GALATHEA et TERRANOVA. Quatre ans plus tard, le BRZ revient dans l'étude ABRA1 chez 158 patients présentant un asthme (55,7%), une BPCO (32,2%), un asthme et une BPCO (12%), avec des taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300/µL en exacerbation. Ils ont été randomisés en 3 bras: BRZ 100 mg SC en dose unique + prednisolone 30 mg per os, BRZ + placebo, placebo + prednisolone 30 mg per os tous les jours pendant 5 jours. Le score de symptômes (critère primaire) est amélioré à 128 sous BRZ comparé à la prednisolone. Le taux d'échec thérapeutique (aggravation des symptômes, hospitalisation avec recours aux corticoïdes systémiques, décès) est de 45,2% sous BRZ vs 73,6% sous prednisolone (p < 0,001). Le délai jusqu'à l'échec thérapeutique est significativement plus long sous BRZ. Ces données montrent que le BRZ en une injection au moment d'une exacerbation éosinophilique aiguë est supérieur au standard de traitement,



la prednisolone (réduction de 75% du risque) chez tous les patients, mais aussi pour tous les sous-groupes considérés avec un NNT = 4 pour réduire les échecs thérapeutiques.

Un anti-IL-4/IL-13 dans les études BOREAS et NOTUS

Le dupilumab (anti-IL-4/IL-13) est indiqué dans l'asthme modéré à sévère avec un phénotype éosinophilique ou un asthme cortico-dépendant, selon les essais de phase 3 QUEST et VENTURE. Dans QUEST, les exacerbations ont diminué de 67% vs placebo à la semaine

52 et le VEMS s'est amélioré de 33% chez les patients avec un taux d'éosinophiles ≥ 300/µL. La consommation de corticoïdes per os s'est réduite de 70 % vs 42 % sous placebo. Les études de phase 3, BOREAS et NOTUS, ont montré chacune une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction des exacerbations sous dupilumab vs placebo chez des patients avec une BPCO modérée à sévère et des éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µL. Dans une analyse poolée2 des 2 études, le dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines améliore rapidement la fonction pulmonaire (83 mL de différence) et réduit de

Bisolvon

Bisolvon Toux grasse	Packaging	Prix public (TVA incl.)
Sirop - 8 mg/5 ml	200 ml	11,04 €
Solution pour inhalation - 2 mg/ml	100 ml	9,26 €
Comprimés - 8 mg	50 comprimés	11.17 €

Votre allié

contre la toux



Bromhexine 8 mg/5 ml

Sirop 200 ml



Bromhexine 2 mg/ml

Solution pour inhalation 100 ml



Bromhexine 8 mg

Comprimés x50









Sans alcool



Sans colorant

DENOMINATION DU MEDICAMENT - Bisolvon Toux grasse 8 mg comprimés. Bisolvon Toux grasse 8 mg/5 ml sirop. COMPOSITION QUALITATIVE - Bisolvon Toux grasse 8 mg comprimés un comprimé contient 8 mg de chlorhydrate de bromhexine. Bisolvon Toux grasse 8 mg/5 ml sirop : 5 ml de sirop contient 8 mg de chlorhydrate de bromhexine. Excipients à effet notoire : Bisolvon Toux grasse 8 mg comprimés contient 74 mg de lactose. Bisolvon Toux grasse 8 mg/5 ml sirop contient 2,5 g de maltitol et 6,35 mg de l'acide benzoïque. FORME PHARMACEUTIQUE - Comprimés, Sirop. INDICATIONS THERAPEUTIQUES - Bisolvon Toux grasse comprimés/sirop est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans: pour le traitement symptomatique des affections des voies respiratoires comportant une altération de la production ou de l'élimination du mucus : bronchite aiguë, trachéobronchite, bronchite chronique. Bronchopneumopathies chroniques obstructives, bronchiectasies. Sinusite aiguë, sinusite chronique. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION - Posologie. Adultes et adolescents: Dose habituelle: 8 mg par prise, jusqu'à 3x par jour; 8 mg correspond à: 1 comprimé à 8 mg, 5 ml de sirop à 8 mg/5 ml. Chez l'adulte, la dose maximale par prise est de 32 mg; la dose maximale journalière est de 48 mg en début de traitement. La dose quotidienne maximale, qui peut être nécessaire en début de traitement, ne doit pas dépasser deux fois la dose quotidienne recommandée chez les adultes et les enfants. Population pédiatrique - Enfants de plus de 10 ans : Même posologie que pour les adultes et adolescents. Enfants de 5 à 10 ans : Dose habituelle : 4 mg par prise, jusqu'à 3x par jour ; 4 mg correspond à : ½ comprimé à 8 mg, 2,5 ml de sirop (= ½ mesurette) à 8 mg/5 ml. Enfants de 2 à 5 ans : Dose habituelle : 2 mg par prise, jusqu'à 3x par jour ; 2 mg correspond à : 1,25 ml de sirop à 8 mg/5 ml (= ¼ mesurette). En cas d'affection respiratoire aiguë, un avis médical est nécessaire si les symptômes ne s'améliorent pas après 4-5 jours ou s'ils s'aggravent en cours de traitement. Mode d'administration, Voie orale. Sirop : à avaler pur, sans dilution. Sirop sans sucre, convient aux diabétiques et aux petits enfants (à partir de 2 ans). CONTRE-INDICATIONS - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 2 ans. EFFETS INDESIRABLES - Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'appareil gastro-intestinal, comme par exemple des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Des réactions d'hypersensibilité sont rares. Des effets indésirables sont nes a rappareir gastro-intestinal, comme par exemple des douleurs abdominates, des masses, des vorinsserients et de la diarriter. Des feats ministrations des des la complex executors de hyperseristinates out a feet la diarriter. Des feats ministrations de la complex exemple des douleurs abdominates, des masses, des vorinsserients et de la diarriter. Des feats ministrations de la complex exemple des douleurs abdominates, des masses, des vorinsserients et de la diarriter. Des feats ministrations des feats de la complex exemple des douleurs abdominates, des masses, des vorinsserients et de la diarriter. Des feats ministrations de la complex exemple des douleurs abdominates, des masses, des vorinsserients et de la diarriter. Des feats ministrations de la complex des descriptions de la complex de la compl peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections du système immunitaire : Rare : réactions d'hypersensibilité. Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, réactions anaphylactiques Affections du système nerveux : Peu fréquent : vertiges, céphalées. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquence indéterminée : bronchospasme, essoufflement. Affections gastrointestinales: Pou fréquent: vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominale haute, dyspepsie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Rare: éruption cutanée, urticaire. Fréquence indéterminée : angio-oedème, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique. Affections hépatobiliaires: Très rare: augmentation des transaminases. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé -Division Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles Madou - Site internet: www. notifieruneffetindesirable, be - E-mail: adr@afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.quichet, lu/pharmacovigilance. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE - Sanofi Belgium, Leonardo Da Vincilaan19 - 1831 Diegem, Tél.:02/710.54.00, E-mail: info.belgium@sanofi. COM NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE - COmprimés : BE119226. Sirop : BE142956. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION - Date de première autorisation : Comprimés : 18.03.1980-Sirop:20.06.1988. Date de dernier renouvellement : 08.12.2003. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE - Date d'approbation : 07/2024

DENOMINATION DU MEDICAMENT - Bisolvon Toux grasse 2 mg/ml solution pour inhalation par nébuliseur. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE - Bisolvon Toux grasse 0,2% solution pour inhalation par nébuliseur: 1 ml de solution pour inhalation contient 2 mg de bromhexine chlorhydrate. Excipients à effet notoire: contient 0,1 g de parahydroxybenzoate de méthyle. FORME PHARMACEUTIQUE Solution pour inhalation par nébuliseur. INDICATIONS THERAPEUTIQUES - Bisolvon Toux grasse solution pour inhalation par nébuliseur est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons: Proposé dans le traitement symptomatique des affections des voies respiratoires comportant une altération de la production ou de l'élimination du mucus : bronchite aiguë, trachéobronchite, bronchite chronique. Bronchopneumopathies chroniques obstructives, bronchiectasies. Sinusite aigue, sinusite chronique. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION - Posologie: Voie inhalée: solution à 2 mg/1 ml (1 ml = 14 à 15 gouttes). Adultes: 2 à 3 x par jour 2 ml de solution. Enfants de plus de 10 ans: 1 à 2 x par jour 2 ml de solution. Enfants de 5 à 10 ans: 2 x par jour 1 ml de solution. Enfants de 1 à 5 ans: 2 x par jour 10 gouttes de solution. Nourrissons : 2 x par jour 5 gouttes de solution. Chez l'adulte, la dose maximale par aérosolisation est de 8 mg; la dose maximale journalière est de 24 mg. En cas d'affection respiratoire aiguë, un avis médical est nécessaire si les symptômes ne s'améliorent pas après 4 - 5 jours ou s'ils s'aggravent en cours de traitement. Mode d'administration, Habituellement, on dilue la solution de Bisolvon Toux grasse par addition de sérum physiologique. CONTRE-INDICATIONS - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. EFFETS INDESIRABLES - Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'appareil gastro-intestinal, comme par exemple des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Des réactions d'hypersensibilité sont rares. Des effets indésirables tels que des réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique, oedème de Quincke et bronchospasme ont été signalés de façon plus sporadique. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : Très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/10,0<1/10); peu fréquent (≥1/10,00,<1/100); rare (≥1/10,000,<1/1000); rare (≥1/10,000,<1/10,000); rare (≥1/10,000,<1/1000); r indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections du système immunitaire : Rare : réactions d'hypersensibilité. Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, réactions anaphylactiques. Affections du système nerveux : Peu fréquent : vertiges, céphalées. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquence indéterminée : bronchospasme, essoufflement. Affections gastro-intestinales; Peu fréquent: vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominale haute, dyspepsie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané; Pare: éruption cutanée, urticaire. Fréquence indéterminée: angio-oedème, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique. Affections hépatobiliaires; Très rare: augmentation des transaminases. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés. professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance –Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be- E-mail: adr@afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy 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 MARCHE - Sanofi Belgium, Leonardo Da Vincilaan19 - 1831 Diegem. Tél.:02/710.54.00. E-mail: info. belgium@sanofi.com NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE - BE021305. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION - 17/11/2003. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE - Date d'approbation : 01/2024

SOULAGE LA TOUX GRASSE associée à un refroidissement

Sirop 150 ml : 9,86 € CNK 1086-610

Sirop 250 ml : 13,15 € CNK 3716-123



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Thymoseptine sirop • COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : 5 ml de sirop contiennent 750 mg d'extrait fluide (1:1) de *Thymus vulgaris* L., herba (thym). • FORME PHARMACEUTIQUE : Sirop. • INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Thymoseptine est utilisé comme expectorant en cas de toux associée à un refroidissement. Thymoseptine est un médicament traditionnel à base de plantes, à utiliser dans l'indication spécifiée, basée exclusivement sur une utilisation de longue date. Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans. • POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Adultes et enfants de plus de 12 ans : 15 ml, maximum 4 fois par jour. Enfants à partir de 7 ans : 10 ml, maximum 4 fois par jour. Enfants à partir de 2 ans : 5 ml, maximum 4 fois par jour. Un intervalle d'au moins 4 heures sera respecté entre chaque prise. Aucun groupe de patients à risque n'étant connu, des adaptations de la dose ne sont pas nécessaires. Population pédiatrique : Thymoseptine est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans. Durée d'utilisation : La durée d'utilisation ne doit pas dépasser 1 semaine. Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 1 semaine, il y a lieu de consulter un médecin ou un pharmacien. Mode d'administration : Ce médicament est à prendre après les repas par voie orale. Un godet-doseur gradué est fourni pour un dosage exact. • CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité à la substance active, à d'autres plantes de la famille des Lamiaceae, ou à l'un des excipients. Ne pas administrer aux enfants de moins de 2 ans. • EFFETS INDÉSIRABLES: Des réactions d'hypersensibilité (incluant un cas de choc anaphylactique et un cas d'ædème de Quincke) ainsi que des troubles gastriques ont été observées. Leur fréquence n'est pas connue. 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 : Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUSSEL ou Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.



be - E-mail : adr@afmps.be. <u>Luxembourg</u>: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, crpv@ chru-nancy.fr, Tel : (+33) 3 83 65 60 85 / 87. Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments à Luxembourg, pharmacovigilance@ms.etat.lu, Tél. : (+352) 2478 5592 • TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT : Tilman s.a., Zoning Industriel Sud 15, 5377 Baillonville, Belgique. • NUMÉRO DE L'ENREGISTREMENT : BE-TU449182 • MODE DE DÉLIVRANCE : Médicament non soumis à prescription médicale. • DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 09/2021.

31 % le taux d'exacerbations modérées à sévères avec un p hautement significatif (p < 0,0001) par rapport au placebo. Le bénéfice est persistant jusqu'à la semaine 52 dans un contexte de bonne tolérance

Un anti-TSLP dans l'étude COURSE

Le tézépélumab (TZP) est un anticorps monoclonal qui cible la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) située en haut de la cascade inflammatoire qui comporte l'IL-5, l'IL-4 et d'autres cytokines importantes. Dans l'asthme, plusieurs études (NAVIGATOR, DES-TINATION, etc.) ont montré, sous TZP, une réduction du taux d'exacerbations à 52 semaines indépendamment du taux d'éosinophiles sanguins. Sur cette base, leTZP 420 mg SC toutes les 4 semaines jusqu'à I an a été évalué vs placebo dans l'étude de phase 2 COURSE3 chez des patients BPCO avec exacerbations modérées à sévères (≥ 2 dans l'année écoulée) sous triple thérapie et un taux d'éosinophiles sanguins de < 150 à ≥ 300 cellules/µL. Le TZP allonge le délai de survenue d'une exacerbation

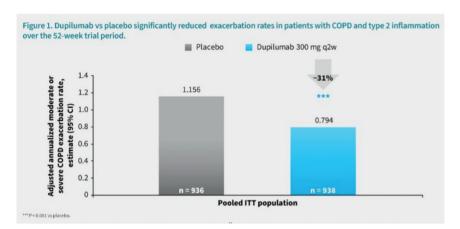
par rapport au placebo avec un nombre médian de 253 jours vs 214 jours (HR = 0,80). Une plus faible proportion de patients a présenté une exacerbation modérée à sévère (57 % sous TZP vs 62,5 % sous placebo), mais la différence n'est pas significative. Si l'on analyse par sous-groupes, le bénéfice est d'autant plus important que l'éosinophilie est marquée (> 150/µL), que les patients sont âgés de 40 ans à 65 ans ou ont une FeNO > 25 ppb.

Trois anti-cytokines pour un changement de paradigme

Si ces résultats se confirment, c'est un changement de paradigme qui s'annonce pour les 100 millions de patients BPCO dans le monde qui font des exacerbations, avec de surcroît un moindre recours aux corticoïdes systémiques.

Références:

- 1. Bafadhel M, et al. ERS 2024; session ID 356. https://live.ersnet.org/programme/ses-
- 2. Bhatt S, et al. ERS 2024; #PA4787.https:// live.ersnet.org/programme/presentation/563390
- 3. Singh D, et al. ERS 2024;#OA2773.https:// live.ersnet.org/programme/session/92902



Virus respiratoire syncytial

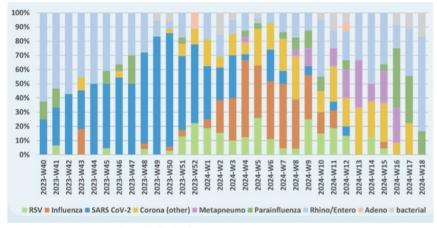
Un anticorps et un vaccin: deux avancées thérapeutiques majeures

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est à l'origine d'infections sévères des voies respiratoires inférieures. On estime que près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans en souffrent avec de 3% à 5% qui doivent être hospitalisés et un taux de mortalité < 1%. Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, des infections à VRS seraient responsables de 6% des hospitalisations avec une mortalité annuelle moyenne de 9,8 décès/100.000 habitants.

Aujourd'hui, deux options préventives, un anticorps et un vaccin, sont disponibles:

• Chez le nourrisson, un anticorps monoclonal, le nirsévimab (Beyfortus®) approuvé par l'EMA, à raison d'une dose unique IM, réduit de 75% le risque d'infections et de 79% les hospitalisations avec des NNT (Number Needed to Treat) de 15 et 31. Les données de l'étude de phase IIIb HARMO-NIE (8000 nourrissons en hiver 2022-2023) montrent, sous nirsévimab, une réduction significative de 83,21% des hospitalisations pour infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS comparé à l'absence de traitement préventif. Le nirsévimab réduit également de 75,71% (p < 0.001) l'incidence des hospitalisations dues

- à des infections sévères dues au VRS (patients avec une SaO2 < 90% et besoin d'oxygène). Concernant la sécurité d'emploi, les effets indésirables observés étaient comparables entre les groupes.
- Chez la femme enceinte, le vaccin (Abrysvo®) approuvé par l'EMA diminue de 69% le risque infectieux et de 57% les hospitalisations avec une



Pathogen distribution for season 2023-2024

injection entre la 24e et la 36e semaine de grossesse ou en fin de grossesse.

• Chez les personnes de 60 ans et plus, les vaccins Abrysvo^{s®} et Arexvy^{s®} sont indiqués en prévention des maladies des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, surtout si elles présentent une maladie respiratoire chronique pouvant s'aggraver en cas d'infection à VRS (BPCO) ou cardiaque (insuffisance cardiaque).

Un regard sur l'épidémiologie

Cette étude de cohorte multinationale rétrospective a sélectionné pas moins de 52 millions de personnes dans une série de banques de données au Royaume-Uni, en Espagne, en Allemagne, en France et en Estonie connectées au réseau DARWIN EU. Parmi elles, 44 467 personnes avaient un diagnostic d'infection respiratoire à RSV et/ ou des tests de laboratoire positifs, 66 % de ces diagnostics étaient posés chez des enfants.

L'objectif était de collecter les données cliniques (hospitalisations, co-infections et mortalité) en milieu hospitalier et en communauté. Les résultats montrent un taux d'incidence d'hospitalisations reliées au RVS variable selon les pays, de 35,4/100000 personnes-années en Espagne à 5,5/100000 personnes-années en Estonie. La même variation s'observe pour les admissions en USI qui vont de 37% (CDW Bordeaux) à 1% (Espagne). Le taux de mortalité à 30 jours après infection par le RSV est estimé à 1,3% chez les adultes et 7% chez les adultes très âgés en Espagne, 4,9% et 9% en France. En population pédiatrique, la mortalité ne peut pas être calculée en raison du trop faible nombre de données, mais on l'estime inférieure à 3%. Les virus respiratoires les plus fréquemment co-détectés sont Influenza (1,5% à 8,2%), Adénovirus (0,8 à 4,8%) et SARS-CoV-2 (0,5% à 2,9%). Les enfants paient le plus lourd tribut en termes d'hospitalisations et les personnes âgées en termes de mortalité.

Ces données illustrent la nécessité de mettre en place des mesures préventives ciblées sur ces populations à risque.

Le RSV chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, les infections sont plus sévères en raison de la présence de co-morbidités ou d'une co-infection par un autre virus respiratoire. Cette étude observationnelle allemande² a décrit l'épidémiologie, la prévalence des infections à RSV, les tableaux cliniques et le devenir de 1 436 patients (âge moyen: 71 ans), recrutés entre octobre 2022 et avril 2023 (saison I) et entre octobre 2023 et avril 2024 (saison 2). Ils présentaient tous des symptômes d'infections respiratoires aiguës (ARI) incluant une toux, une congestion nasale, des expectorations, une respiration sifflante, une dyspnée/tachypnée

aiguë ou progressive, une hypoxémie aiguë ou progressive, de la fièvre et de la fatigue. Le taux de co-morbidités était élevé (91,8%), dont une BPCO (20,4%), un asthme (28,6%), une autre affection respiratoire (14,3%), un diabète de type 2 (16,3%) ou une insuffisance cardiaque (9,2%). Au total, 52% des patients ont été testés positifs pour n'importe quel virus, 7 % sont infectés par le RSV. L'incidence de RSV-ARI est de 955/100000 personnes chez les > 60 ans et 2 223/100 000 personnes chez les 70-79 ans. Les autres virus détectés sont Influenza (57,1%) et SARS-CoV-2 (96,9%). La durée moyenne des symptômes est de 19 jours avec un quart des patients qui sont encore symptomatiques 28 jours après l'infection. La toux est le symptôme le plus persistant (45,4 % à |14 et 22,6 % à |28) avec la fatigue (37,1 % à |14 et 24,5 % à |28). L'étude montre également une augmentation progressive de la qualité de vie entre 10 et 129 sur la base du questionnaire EQ-5D-3L VAS. Le RSV peut exacerber un asthme, une BPCO, une bronchite ou une pneumonie qui nécessiteront une hospitalisation chez 2 % des patients. ■

Les messages

- Le RSV est un pathogène significatif chez les patients âgés.
- Sa prévalence varie selon la période d'observation normalement un pic durant les premières semaines de la saison hivernale, mais qui semble en avance cette année.
- Son impact est important par la durée des symptômes, le taux élevé de complications et la difficulté pour les patients de retrouver leur qualité de vie.

Références:

- 1. Arinze JT, et al. ERS 2024;PS-25.https:// live.ersnet.org/programme/presentation/561716
- 2. Hinze CA, et al. ERS 2024;#PS-25.https:// live.ersnet.org/programme/presentation/56172



Traitement de l'asthme Une évolution bien dans l'air du temps

La voie et la fréquence d'administration d'un médicament sont aujourd'hui au centre des préoccupations. L'idée est de diminuer les contraintes liées à une prise quotidienne ou à un dispositif médical en utilisant des molécules dont la galénique et les propriétés pharmacologiques ont été modifiées de manière à espacer les doses sans grever l'efficacité. En filigrane, c'est une façon de résoudre, en partie, la problématique de l'adhérence synonyme de succès thérapeutique. Et cela fonctionne plutôt bien. Dans le traitement de l'arthrite, le patient peut opter pour une anti-cytokine injectable toutes les 2 ou 4 semaines. Dans le VIH/ sida, le cabotégravir longue durée d'action est une prophylaxie préexposition en IM toutes les 4 ou 8 semaines plutôt qu'un traitement per os quotidien.

> Dans l'asthme, le contrôle de la maladie est toujours un défi avec des patients qui, malgré un traitement bien conduit, restent symptomatiques avec de fréquentes exacerbations qui augmentent les hospitalisations et la mortalité.

> L'idée d'espacer les doses ou de passer d'un traitement inhalé à un traitement per os ou injectable a fait son chemin comme en témoignent ces deux études dont celle sur le rilzabrutinib qui a fait dire à l'orateur, le Dr Douglas Pavord (UK), «que son exposé était

probablement le plus important de cette ERS 2024»!

Un traitement per os

Le rilzabrutinib (RZB) inhibe la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui joue un rôle majeur dans l'inflammation des voies aériennes. Il a été initialement développé pour traiter la thrombocytopénie immune et l'urticaire chronique et se retrouve aujourd'hui en phase 2 dans l'asthme.

L'étude d'une durée de 12 semaines a inclus 96 patients avec un asthme modéré à sévère mal contrôlé, stabilisés par des corticostéroïdes inhalés à doses moyennes à élevées et des LABA pour une durée ≥ 3 mois.

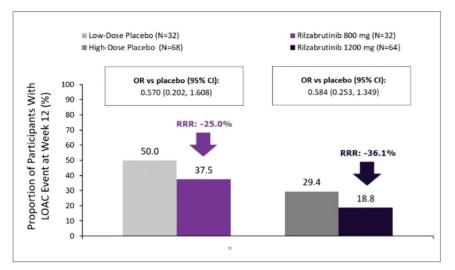
Ces patients ont des antécédents d'exacerbations sévères dans les 2 années écoulées et une VEMS prébronchodilatation ≥ 50% à l'inclusion. Le RZB est administré à des doses de 800 mg/j et I 200 mg/j versus placebo, avec pour critère primaire la proportion de patients qui perdent le contrôle de l'asthme durant la période de traitement.

Le critère secondaire est une modification du score ACQ-5 à partir de l'inclusion. Les patients sous RZB 800 mg avaient un âge moyen de 48 ans, une durée moyenne de leur maladie de 25 ans, un taux médian d'éosinophiles sanguins de 0,2 ×109/l, une valeur médiane de FeNO de 27 ppb et un score ACQ-5 de 2.

Un risque relatif réduit de 25% à 36%

La proportion de participants avec un événement LOAC (Loss of Asthma Control) à la semaine 12 est de 37,5% sous RZB 800 mg versus 50% sous placebo, avec une diminution du risque relatif de 25% et 18,8% vs 29,4% à la dose de I 200 mg avec un RR diminué de 36,1%.

Le DPM est un candidat sérieux pour réduire significativement les exacerbations.



L'événement LOAC est défini comme une réduction ≥ 30% du peak flow deux jours consécutifs, la prise de ≥ 6 puffs de salbutamol/albutérol ou levosalbutamol/levalbuterol sur 24 heures deux jours consécutifs, un accroissement des corticostéroïdes inhalés ≥ 4 fois la dernière dose prescrite ou > 50% de la dose prescrite, des exacerbations requérant des corticoïdes par voie systémique, une hospitalisation ou une consultation en urgence.

Mais l'effet le plus important est le changement moyen du ACQ-5 comprenant l'expression des symptômes avec une différence de -0,85 sous RZB I 200 mg vs -0,31 sous placebo et -0,70 sous RZB 800 mg vs -0,12 sous placebo.

Le message

Chez des patients avec un asthme modéré à sévère mal contrôlé dont le traitement de fond par inhalation a été arrêté. le RZB aux 2 doses réduit les événements liés au contrôle de l'asthme à 12 semaines et améliore rapidement et cliniquement la symptomatologie de l'asthme sur la base du score ACQ-5 dans un contexte de bonne tolérance.

Un traitement SC tous les 6 mois

Le dépemokimab (DPM) est un anti-IL-5 modifié de manière à accroître sa demi-vie pour en faire le premier agent biologique à longue durée d'action injectable semestriellement en SC. Il a été évalué dans les études de phase IIIA SWIFT-1/2 chez des patients souffrant d'asthme sévère². L'idée d'utiliser un anti-IL-5 repose sur cette observation que l'asthme est une inflammation T2 avec une hyperéosinophilie, une forme qui répond très bien à un anti-IL-5.

Dans les études SWIFT-1/2, le DPM est utilisé à la dose de 100 mg SC une fois tous les 6 mois en thérapie additionnelle chez des patients avec un asthme d'inflammation T2 non contrôlé en dépit d'un traitement standard aux doses de corticostéroïdes inhalés moyennes à élevées + au moins un médicament supplémentaire de contrôle de l'asthme.

Les patients avaient présenté ≥ 2 exacerbations requérant des corticoïdes systémiques sur l'année écoulée. Leur âge moyen est dans la cinquantaine, avec une durée moyenne de leur asthme d'une vingtaine d'années. La moitié des patients sont traités par des doses élevées de CSI.

Le DPM réduit de 58% (p < 0,001) le taux des exacerbations à 1 an (critère primaire) dans SWIFT-I et de 48% (p < 0,001) dans SWIFT-2. On observe également sous DPM une réduction de 72% du taux d'exacerbations requérant une hospitalisation et/ou des consultations en urgence (critère secondaire) (HR = 0.28, p = 0.002).

Le temps écoulé jusqu'à la première exacerbation est également réduit sous DPM dans les deux études avec des courbes qui divergent très rapidement et des HR respectifs de 0,56 et 0,53.

L'analyse de sous-groupes montre que le bénéfice s'observe indépendamment de l'âge, du BMI, de la dose moyenne ou élevée de CSI à l'inclusion, du score ACO-5, etc. Le score SGRO (St George's Respiratory Questionnaire) est amélioré dans les 2 études. La tolérance est jugée acceptable avec un taux d'effets secondaires comparable à ceux observés dans le bras placebo.

Le message

L'ensemble de ces données fait du DPM un candidat sérieux pour réduire significativement les exacerbations. Les résultats sont comparables à ceux obtenus avec les autres anti-IL-5 si ce n'est qu'il ne nécessite que deux injections/an.

Au chapitre des injectables en SC, il faut encore ajouter le benralizumab en SC qui, dans l'étude ABRA chez des patients avec des exacerbations avec un taux d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ uL, réduit les exacerbations et le traitement de fond par CSI + LABA ou corticostéroïdes oraux.

Ces nouvelles formulations per os ou injectables SC devraient améliorer l'adhérence, le contrôle de l'asthme et le confort du patient. C'est une évolution dans l'air du temps...

Références:

- 1. Pavord ID, et al. ERS 2024; #session ID265. https://live.ersnet.org/programme/ses-
- 2. Jackson DJ, et al. ERS 2024;#session ID 356. https://live.ersnet.org/programme/session/92768





Injection for Intravenous Use 50 mg/mL



NOW APPROVED IN









Advanced hepatocellular carcinoma⁴

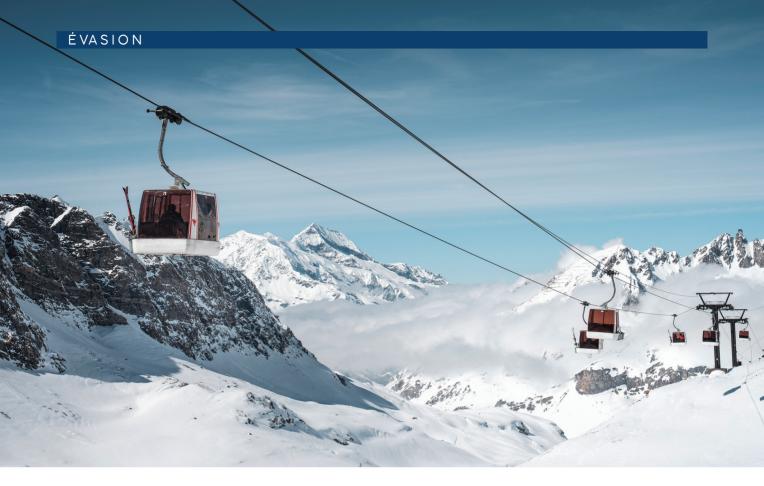


NSCLC: non-small cell lung cancer; OS: overall survival; RWE: real-world evidence; SCLC: small cell lung cancer.

1. First-line treatment of adults with advanced or recurrent endometrial cancer; IMFINZI® in combination with carboplatin and paclitaxel, followed by IMFINZI® alone (for dMMR patients) or IMFINZI® in combination with olaparib (for pMMR patients); 2. Irresectable stage III NSCLC with PD-L1 expression on ≥ 1% of tumour cells and without progression after concomitant or sequential chemoradiotherapy; 3. First-line treatment of ES-SCLC, in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin; 4. First-line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), in combination with tremelimumab; 5. First-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC) in combination with gemcitabine and cisplatin.

*Filippi AR, et al. Real-world outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in patients with unresectable stage III NSCLC: interim analysis of overall survival from PACIFIC-R. ESMO open.2024,9(6):103464. *Rimassa L, et al: Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. ESMO Congress 2024.

Prix ex-usine	TVA excl.	Remboursé
500 mg/10 ml	€2.487,69	100%
120 mg/2.4 ml	€597.05	100%



Val-d'Isère

Des nouveautés Hiver & Printemps 2024-2025

Des infrastructures modernisées, de nouvelles expériences culinaires et des offres familiales attractives. Val-d'Isère est prêt pour la nouvelle saison du 30 novembre 2024 au 4 mai 2025!

La nouvelle télécabine du Vallon offre un accès rapide aux secteurs de haute altitude et au glacier du Pisaillas, atteignant 3.185 m en seulement 6 min 30 s. Avec 10 places assises par cabine, elle améliore confort et sécurité tout en réduisant l'impact environnemental grâce au démantèlement de 30 pylônes et à la transplantation des espèces florales protégées.

Expérimental Chalet

L'Experimental Chalet Val d'Isère, nouvel hôtel 4 étoiles, ouvre cet hiver au cœur du vieux village, à quelques pas des pistes. Il propose 113 chambres, suites et lofts au design unique inspiré par l'environnement savoyard, un Spa complet avec piscine, sauna et hammam, ainsi que deux restaurants: l'un aux accents savoyards et l'autre axé sur le partage de plats généreux. Le chalet accueille également le sixième Experimental Cocktail Club, idéal pour les cocktails après-ski et les soirées conviviales.

Expériences culinaires

Palladio

À partir du 6 décembre 2024, Airelles Val-d'Isère présente Palladio, un restaurant italien qui fusionne plats traditionnels et influences vénitiennes. Avec une immense terrasse offrant une vue imprenable sur le front de neige, Palladio promet une expérience culinaire unique.

• L'Art des Mets

À la croisée des sentiers et pistes de ski de fond de la vallée préservée du Manchet, L'Art des Mets incarne une approche gastronomique résolument éthique.

Le restaurant mise sur des produits locaux issus de circuits courts en collaboration avec des producteurs français. Le bâtiment rénové optimise la gestion énergétique avec un système de recy-











clage des eaux et de récupération de chaleur. D'ici l'été 2025, une serre permettra de cultiver localement aromates et légumes à 1.900 mètres d'altitude. L'Art des Mets propose des repas en journée, ainsi que des dîners dans une grande yourte sur réservation.

La Folie Douce

Pour célébrer ses 30 ans, La Fruitière, à 2.400 m d'altitude, proposera une semaine festive du 16 au 22 décembre, mettant en avant des recettes innovantes à base de fromage, des spectacles

et une décoration retravaillée. Pendant les vacances scolaires, La Folie Douce organise des boums pour enfants après le déjeuner, avec déguisements, maquillages, danse et activités ludiques comme le biathlon laser et la sculpture sur neige.

Les rendez-vous matinaux incluent un petit déjeuner backstage avec visite des cuisines et fabrication de chaussons aux pommes, ainsi qu'un Brunch Yoga hebdomadaire offrant bien-être et vues panoramigues sur le Mont-Blanc.

365 jours à la hauteur de nos rêves

Val-d'Isère incarne l'authenticité, l'ouverture d'esprit, l'agilité et l'exigence. Entre nature préservée, patrimoine vivant et expériences transformatrices, vivons l'exception au cœur d'une montagne unique, été comme hiver.

SORTIES Sandrine Stauner-Facques



Show

Diane Segard

Comment monter sur scène seule quand on est plus autruche que paon? Quand on flippe à mort, quoi...

En créant des personnages portant en eux l'hilarante tragédie quotidienne d'être soi-même et en les laissant parler pour nous. Même si eux aussi flippent à mort.

Comme vous quand vous avez peur de mal éduquer votre enfant, de finir seul avec une boîte de raviolis ou de ne pas aller assez voir votre grand-mère à l'EHPAD. Et du coup on a tous les fesses qui font bravo, et du coup c'est rigolo, enfin j'espère, que ça va vous faire rire... maintenant j'angoisse.

Bref, c'est un spectacle pour se dire que tout ira bien. Mais passez voir votre grand-mère à l'EHPAD avant de venir, quand même.

Après trois ans à développer des personnages névrosés en vidéo sur les réseaux sociaux, Diane Segard monte sur scène avec eux pour le plus collectif des seuls en scène.

Samedi 14 décembre au CHAPITO du Casino 2000 à 20 h 30 casino 2000 Ju

Concert

Justin Timberlake

Justin Timberlake est un artiste polyvalent, à la fois chanteur, producteur, auteur-compositeur et acteur. Au cours de sa carrière, il a vendu plus de 54 millions d'albums et 63 millions de singles à travers le monde, ainsi que 70 millions de disques en tant que chanteur principal de *NSYNC. Justin a remporté dix GRAMMY Awards dans les genres pop, dance et R&B. Il a accumulé plus de 23 milliards de streams audio et vidéo à travers le monde et a remporté quatre Emmy Awards pour ses apparitions mémorables dans «Saturday Night Live».



Les fans peuvent s'attendre à entendre leurs singles préférés tirés de l'ensemble de ses albums ainsi que des morceaux de son dernier album, «Everything I Thought It Was». Cela risque d'être un beau show à l'américaine!

Mardi 8 juillet 2025 à Luxexpo Open Air. Ouverture des portes à 17h30 atelier.lu



Expo

Déplacer les étoiles de Katharina Grosse

L'exposition offre aux visiteurs l'expérience de traverser littéralement un écran de la peinture. Des fentes permettent de pénétrer cet abri aux parois ondulantes, d'entrer en son cœur pour plonger dans la couleur et le mouvement. Des traînées de couleurs vives, exécutées avec une gestuelle véhémente, s'entrechoquent avec des halos vaporeux, laissant entrevoir çà et là, dans les plis du tissu, un blanc immaculé. L'effet de dépaysement de cette œuvre puissante et étonnante d'optimisme est saisissant. Elle se fait tour à tour cabane intimiste et décor de théâtre (la même Grande Nef a accueilli Parade, le rideau de scène de Picasso, en 2012), laissant les visiteurs s'essayer à la performance.

Jusqu'au 24 février 2025 au Centre Pompidou de Metz centrepompidou-metz.fr







1 spray, 2 actions

Nez bouché + Nez qui coule En cas de rhume



DENOMINATION DU MEDICAMENT Otrivine Duo 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE 1 ml contient 0,5 mg de chlorhydrate de xylométazoline et 84 microgrammes de chlorhydrate de xylométazoline et 84 microgrammes de bromure d'iprotropium. Por pulvérisation nasale. Solution limpide, incolore. DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques Traitement symptomatique des congestions nasales accompagnées de rhinorrhée liée à un rhume. Posologie et mode d'administration Posologie Adultes: 1 pulvérisation dans chaque narine, maximum 3 fois par jour. Il y a lieu de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre deux doses. Ne pas pratiquer plus de 3 pulvérisations dans chaque narine par jour. La durée du traitement ne dervait pas dépasser 7 jours. Ne dépassez pas la dose indiquée. La plus faible dose nécessaire pour atteindre l'efficacité doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte. Il est recommandé d'arrêter le traitement lorsque les symptômes se sont atténués, même avant la fin de la durée maximale de traitement de 7 jours, d'in de réduire au minimum le risque d'effets indésirables. Population pédiatrique: L'utilisation d'Ottivine Duo n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, du fait de données insuffisantes. Gériatrie: 1 In existe qu'une expérience limitée de l'utilisation chez des patients de plus de 70 ans. Mode d'administration Avant la première application, amorcez la pompe en l'actionnant 4 fois. Une fois amorcée, la pompe restera normalement chargée pendant les périodes régulières de traitement quotidien 1. Mouchez-vous 2. Tenez le flacon à la vertical ava ce le pouce sous la base et l'embout entre deux doigts. 3. Penchez-vous légèrement vers l'avant et insérez l'embout dants une narine. 6. Nettoyez et séchez l'embout avant de replacer le appunce no pusse per suition. Si le spray n'est pas éjecté pendant l'actionnement complet, ou si le produit n'a pas été utilisé pendant plus de 6 jours, la pompe

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

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

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

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

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

Description d'affets indésirables sélectionnés Plusieurs des effets indésirables repris sous la rubrique 'fréquence indéterminée' not té de rapportés ay u'ne seule fois pour le produit dans le cadre d'études cliniques ou ant ét apportés seulement lors de la surveillance post-commercialisation, dès lors, une estimation de la fréquence ne peut être donnée sur la base du nombre actuel de patients traités avec Otrivine Duo Déclaration des effets indésirables suspectés autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarant tout effet indésirable suspecté via : Pour la Belgique : Agence fédérale des médicaments et ses produits de santé, Division Vigilance, Boite Potale 97, B 1000 Bruvelles Madou, site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr.@almps.be. Pour le Luxembourg : Courriel: adversedrugreactions@ lagg afmps.be, Centre Régional de Pharmacoviaglance de Nancy, Bátment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Höpitaux de Brabasie, Rue du Marvan, 54 stil VANDOEUVRE LES NANCY CE-DEX, tel. (+33) 38 36 50 85 /87, fax: (+33) 38 36 50 133, e-mail : cpt/@chu-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacoviagilance de Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg. Le. (+352) 2478 5592 (2x7) 5615, e-mail : pharmacovigilance@ms.etatlu, lien pour le formulaire : http://www.sante.public.ul/fr/politique-sante/ministere-sante/directionsante/divpharmacie-medicaments/index.html. Mode défivrance : libre TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Holean Belgium. De Vincillacan 5 B-1930 Zaventern, NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Holean Belgium. De Vincillacan 5 AUDR DU TRATE DE MISE A JOUR DU TRATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 03.03.2009/07.04.2011. DATE DE MISE A JOUR DU TRATE DE 7/2023.

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



L'acupuncture qui consiste à stimuler certains points spécifiques du revêtement cutané à l'aide de fines aiguilles métalliques est une des branches de la médecine chinoise, et ses fondements datent d'au moins 3000 ans. Aux alentours du 6^e siècle de notre ère, sa pratique s'est étendue depuis la Chine vers le Japon et la Corée, puis, à partir du 16e siècle, vers l'Europe et les Amériques 1-2. Sa popularité en tant que technique médicale de soin n'a cessé de croître au fil du temps. Cependant, on lui reproche régulièrement de ne pas être suffisamment étayée scientifiquement quant à ses résultats cliniques et son mode d'action, ainsi que son manque de représentativité, car peu évoquée au sein des recommandations de bonnes pratiques médicales. De plus, et ce qui ne facilite pas l'accès à cette médecine - car il s'agit bien d'une médecine avec sa physiologie, sa physiopathologie, sa clinique et son traitement - sa couverture par les assurances publiques et privées dans la plupart des pays industrialisés en dehors de l'Asie du Sud-Est n'est que très peu répandue.

Note de la rédaction

Cet article est une contribution du Dr Vincent Mauron. Les opinions exprimées sont celles de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement celles du magazine. Soucieux de favoriser le débat et la diversité des perspectives, nous donnons la parole à différents points de vue, afın d'enrichir la

Plus qu'un simple plaidoyer pour l'utilisation et l'implémentation de l'acupuncture dans la pratique médicale contemporaine, ce court article inspiré des travaux du groupe «Evidence Based Acupuncture3» a pour vocation de présenter les données modernes concernant

cette technique de soin, et de montrer que son utilisation est bien inférieure à ce que l'on pourrait proposer aux patients au regard de la masse de données robustes disponibles la concernant dans la littérature internationale.

L'acupuncture est un traitement à haut niveau de preuve dans la littérature moderne

On reproche donc souvent à l'acupuncture le manque de preuves scientifiques concernant son efficacité, préférant ainsi souvent la reléguer à une pratique douteuse et charlatanesque ne méritant pas l'attention de la médecine moderne occidentale. Cependant, la recherche sur l'acupuncture en tant que traitement médical a connu une croissance exponentielle au cours des 20 dernières années, augmentant d'ailleurs deux fois plus vite que la recherche sur la médecine conventionnelle. Au cours de ce laps de temps, plus de 13000 études ont été menées dans 60 pays, dont des centaines de méta-analyses résumant les résultats de milliers d'études sur l'homme et l'animal.4.

Parmi cette littérature florissante rapportant de nombreux résultats positifs, nous pourrions par exemple citer un article paru en 2018 dans le Journal of Pain au sein duquel une méta-analyse de grande échelle sur des données concernant plus de 20000 patients a montré que l'acupuncture était efficace pour le traitement des douleurs musculo-squelettiques chroniques, des céphalées et de

l'arthrose. De plus, les effets de l'acupuncture persistaient dans le temps, ce qui a permis aux auteurs de conclure sans ambiguïté que ses effets thérapeutiques ne pouvaient être expliqués uniquement par l'effet placebo⁵, argument également très souvent opposé à l'acupuncture.

En plus de la douleur, de nombreux autres domaines ont été étudiés confirmant avec un niveau de preuve solide l'efficacité thérapeutique de l'acupuncture: l'accompagnement du cancer ou de la grossesse, la prise en charge des troubles du sommeil et de l'humeur, la gestion des états inflammatoires ou bien encore des accidents vasculaires cérébraux, pour n'en citer que quelques-uns.

D'un autre côté et pour porter également une touche d'autocritique quant à notre médecine moderne fondée sur les preuves, il est intéressant de rapporter cette étude récente parue dans le lournal of Clinical Epidemiology qui a révélé qu'au sein des méta-analyses Cochrane - considérées comme le gold standard de la médecine fondée sur les preuves - seulement 5,6% des interventions de soins évaluées disposaient de données de haute qualité pour étayer leurs bénéfices, et les effets néfastes n'étaient pas suffisamment signalés. De plus, il s'avère que de nombreux protocoles thérapeutiques relèvent plus du consensus professionnel que de décisions fondées sur des preuves statistiques⁶.

Ainsi, et même s'il existe une hétérogénéité de résultats dans certaines études concernant l'acupuncture - tout comme en médecine moderne par ailleurs -, il paraît licite d'avancer que cette masse de données aux conclusions positives fait de la médecine par les aiguilles l'un des traitements les plus efficaces actuellement à disposition de la médecine moderne.

La recherche sur les mécanismes d'action de l'acupuncture est vaste et solide

Les mécanismes d'action de l'acupuncture tels que décrits par la tradition médicale chinoise sont un objet de

controverse pour le monde médical contemporain, car ils s'ancrent dans une philosophie, une cosmogonie et une physiologie très différentes de nos conceptions modernes occidentales. Cependant, il existe de nombreux travaux qui depuis une soixantaine d'années étudient les mécanismes d'action sous-tendant l'efficacité thérapeutique de l'acupuncture, et ce à l'aune de nos modèles physiologiques.

En ce qui concerne son action antalgique, il a été démontré que l'acupuncture modulait la nociception et l'inflammation de par son impact sur de nombreux médiateurs impliqués dans les phénomènes douloureux: neurotransmetteurs (sérotonine, norépinéphrine ou bien encore dopamine), neuropeptides opioïdes (enképhalines, endorphines, endomorphine...), ou non opioïdes (glutamate, cholécystokinine [CCK] substance P, peptide intestinal vasoactif [VIP] ou encore le peptide lié au gène de la calcitonine [CGRP] qui joue un rôle central dans la pathogenèse de la migraine); ainsi il est intéressant de noter que la variabilité de l'effet antalgique acupunctural ressenti chez les patients est fonction de la densité de récepteurs à la CCK hérités génétiquement⁷⁻⁸⁻⁹. D'autre part, il convient également d'aborder le rôle de l'acupuncture quant à l'activation du système glymphatique, ce réseau d'espaces périvasculaires au travers duquel le liquide céphalorachidien (LCR) et le liquide interstitiel peuvent circuler dans le cerveau autorisant ainsi l'élimination des déchets métaboliques du parenchyme cérébral, tels que le peptide bêta-amyloïde ou bien les lactates par exemple. Ce système de nettoyage est régulé par le sommeil et la norépinéphrine, dont l'augmentation pendant l'éveil inhibe le mouvement du LCR. Ainsi, l'acupuncture grâce à son action sur l'épinéphrine permet d'optimiser la fonction glymphatique, ce qui in fine a montré une amélioration des douleurs chroniques¹⁰.

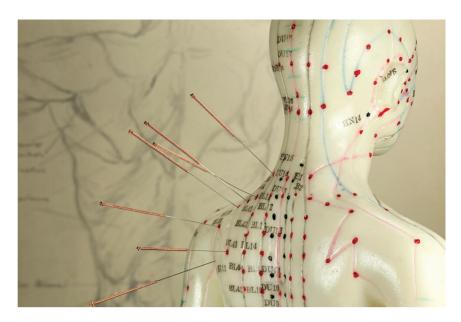
Par ailleurs, de nombreuses voies biochimiques et de signalisation ont été identifiées comme jouant un rôle direct dans la manière dont l'acupuncture génère ses réponses cliniques, et l'une d'elles possède un rôle central dans son action thérapeutique: la signalisation purinergique. Ce système primitif et ubiquitaire de l'organisme utilise l'adénosine et l'adénosine triphosphate (ATP) pour la signalisation et la régulation de tous les tissus et organes du corps¹¹⁻¹². Initialement décrit en 1972, ce système de signalisation extracellulaire n'a pas été bien accepté d'emblée et il a fallu attendre la découverte et l'identification des différents sous-types de récepteurs purinergiques pour que ce mode de communication cellulaire fasse sa place, menant ainsi à la découverte de nombreux médicaments dont certains sont particulièrement utilisés de nos jours. Citons ainsi le Clopidogrel, un antagoniste des récepteurs P2Y12 très couramment utilisé en cardiologie, ou bien encore le Diquafosol, agoniste des récepteurs P2Y2 utilisé pour le traitement de la sécheresse oculaire. De plus, beaucoup d'études sont en cours pour développer des agents pharmacologiques purinergiques dans différents domaines: ostéoporose, épilepsie, athérosclérose, syndrome de l'intestin irritable, dépression, diabète ou bien encore cancer¹³.

Pour revenir à l'acupuncture, la stimulation par l'aiguille d'acupuncture induit la libération d'adénosine qui se lie à ses récepteurs PAI sur les fibres périphériques de la douleur permettant de diminuer ainsi les afférences douloureuses. De plus, le cytosquelette des fibroblastes activés par l'adénosine se modifie progressivement dans les 10 minutes suivant la stimulation, ce qui jouerait également un rôle dans la modulation de la douleur¹⁴. Par ailleurs, on a également montré que les kératinocytes cutanés à la suite d'une stimulation sensorielle produisent eux-mêmes de l'ATP qui, en se liant au récepteur P2X4 des terminaisons libres des fibres C nociceptives, modifie le signal douloureux. En sus, l'ATP se fixe également au récepteur P2Y2, ce qui induit une modification intracytoplasmique du taux de calcium, ce qui permettrait une communication sur de longues distances entre

kératinocytes¹⁵, phénomène participant alors à la diffusion du message acupunctural. Enfin, et pour finir d'illustrer cette communication purinergique, il a été démontré que, chez des souris rendues incapables de lier correctement l'adénosine, l'action antalgique de l'acupuncture et ses modifications biochimiques associées disparaissent 16-17, et ces résultats ont depuis été reproduits chez l'homme 18. Parallèlement, il est probable que l'étendue des effets cliniques induits par l'acupuncture puisse être adossée à cette régularisation de la signalisation purinergique.

Un aparté important découle de ce modèle d'action physiologique de l'acupuncture: il est essentiel de repenser la place du traitement comparatif dans les études visant à étudier l'efficacité de cette dernière. En effet, aucune stimulation ne peut être désormais considérée comme inerte: puncture de «faux points d'acupuncture» ou encore utilisation des aiguilles de Streitberger¹⁹ - aiguilles rétractables induisant une stimulation cutanée sans cependant enfoncer complètement l'aiguille dans les téguments. Ceci explique, par exemple, la faible différence d'effet parfois constatée - et très souvent utilisée comme argument de discrédit dans les études entre la «vraie» acupuncture et celle «factice», conduisant ainsi à conclure à tort qu'il n'existe pas d'effet spécifique de l'acupuncture.

L'acupuncture diminue l'activité des structures limbiques associées au stress, tout en améliorant la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien.



Au total, gageons qu'à l'image de la reconnaissance difficile il y a une cinquantaine d'années du système purinergique, ce mode d'action de l'acupuncture sera progressivement accepté par la communauté médicale et que les doutes a priori sur son efficacité seront levés.

Pour continuer à illustrer la vivacité de la recherche fondamentale concernant la physiologie moderne sous-tendant l'action de l'acupuncture, nous aimerions citer une récente revue narrative concernant les mécanismes moléculaires activés par les aiguilles dans le cadre de la maladie d'Alzheimer²⁰. Cet article paru en juin 2024 a recensé, via l'interrogation des grandes banques de données mondiales, 29 études expérimentales parues entre 2004 et 2022 explorant sur des modèles animaux de maladie d'Alzheimer la réponse biologique acupuncturale. Ainsi il a pu être montré que le traitement par les aiguilles active diverses voies de signalisation - mTOR, PI3K-Akt, AMPK, MAPK, NFкВ, p53, Wnt, NO, SIRT I/PGC-Ia, JAK/ STAT, RhoA/ROCK et Ca2+/CaMKII/ CREB - dont les effets thérapeutiques observés incluent: l'élimination des protéines Aß et des plagues amyloïdes, la restauration de la fonction synaptique, la réduction de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, la suppression de la réponse inflammatoire, la diminution du stress oxydatif et l'augmentation de l'autophagie. Bien sûr, il reste à démontrer ces résultats chez l'homme au travers d'études translationnelles puis cliniques supplémentaires, mais cette masse impressionnante de données souligne à nouveau l'engouement suscité par l'acupuncture et l'importance du travail mené de par le monde pour la compréhension de ses mécanismes d'action vus sous un angle moderne.

Enfin, et au niveau du système nerveux central et périphérique, il existe de nombreuses études utilisant l'imagerie cérébrale fonctionnelle pour explorer de manière non invasive la neuromodulation induite par l'acupuncture. On peut ainsi colliger de 1994 à 2020 plus de 829 études donnant des éléments de réponse sur comment cette technique de soin modifie l'activité de nombreuses zones cérébrales²¹⁻²². De plus, il a été également montré que l'acupuncture diminue l'activité des structures limbiques associées au stress, tout en améliorant la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Enfin, l'acupuncture stimule l'activité parasympathique et, par l'existence de réflexes spinaux, elle induit une relaxation musculaire ainsi qu'un changement de la physiologie autonome des organes²³. Ces travaux ont été récemment complétés par des chercheurs de Harvard qui ont travaillé sur les neurones sensoriels nécessaires au déclenchement des réflexes vagaux et

surrénaux, sources d'effets anti-inflammatoires médiés par l'acupuncture²⁴. Grâce au marquage spécifique de ces neurones et en étudiant l'organisation somatotopique de ces fibres nerveuses, ils ont pu mieux comprendre les effets des points d'acupuncture dont l'action varie en fonction de leur positionnement sur le revêtement cutané.

Au total, la recherche mondiale s'ingénue à étudier et à comprendre le mode d'action de l'acupuncture, et lui opposer ainsi son manque d'étayage scientifigue relève de l'impéritie. D'ailleurs et pour prendre l'exemple du Paracétamol - l'antalgique le plus utilisé et le plus recommandé au monde - son mode d'action exact est toujours inconnu, et il est également démontré qu'il est un des antalgiques les moins efficaces du marché²⁵. Ainsi, les recommandations médicales modernes peuvent parfois ne pas être fondées sur l'efficacité et la compréhension du mécanisme d'action de la molécule, et ce sans souffrir des mêmes critiques que celles apposées à l'endroit de l'acupuncture.

L'acupuncture dans les recommandations de la médecine moderne

Une autre idée fausse également très répandue à propos de l'acupuncture est que cette dernière n'est pas proposée au sein des guidelines cliniques et thérapeutiques, puisqu'elle ne serait pas considérée comme sûre et efficace. Pour tordre le cou à cette idée, une étude réalisée en 2018 a examiné les recommandations cliniques officielles émises dans le monde entier par divers groupes scientifiques, notamment des institutions de santé gouvernementales, des lignes directrices nationales et des groupes de spécialistes médicaux²⁶. Ainsi et sur une période de 27 ans, 2189 recommandations positives pour l'acupuncture pour 204 problèmes de santé ont été trouvées, et ce principalement dans la littérature publiée en Amérique du Nord, en Europe et en Australasie. Une nouvelle réévaluation en octobre 2022 porte ces chiffres à 9340 recom-

Tableau 1: Evidence of positive effect 🗸 🗸		
Allergic rhinitis	Knee osteoarthritis	
Chemotherapy-induced nausea and vomiting	Migraine prevention	
Chronic low back pain	Postoperative nausea & vomiting	
Headache (tension type and chronic)	Postoperative pain	

Tableau 2: Evidence of potential positive effect 🗸			
Acute low back pain	Modulating sensory preception thresholds		
Acute stroke	Neck pain		
Ambulatory anaesthesia	Obesity		
Anxiety	Perimenopausal & postmenopausal insomnia		
Aromatase-inhibitor-induced arthralgia	Plantar heel pain		
Asthma in adults	Post-stroke insomnia		
Back or pelvic pain during pregnancy	Post-stroke shoulder pain		
Cancer pain	Post-stroke spasticity		
Cancer-related fatigue	Post-traumatic stress disorder		
Constipation	Prostatitis pain/chronic pelvic pain		
Craniotomy anaesthesia	Recovery after colorectal cancer resection		
Depression (with antidepressants)	Restless leg syndrome		
Dry eye	Schizophrenua (with antipsychotics)		
Hypertension (with medication)	Sciatica		
Insomnia	Shoulder impingement syndrome, early stage (with exercise)		
Irritable bowel syndrome	Shoulder pain		
Labour Pain	Smoking cessation (up to 3 months)		
Lateral elbow pain	Stroke rehabilitation		

mandations positives pour l'acupuncture provenant de 3809 publications différentes²⁷.

De plus, on remarque également une dynamique d'alignement progressif des différentes sociétés savantes dans la recommandation de l'acupuncture. Cela a été le cas par exemple en 2020 avec le National Institute of Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni, qui a recommandé l'acupuncture en première intention pour les douleurs primaires chroniques, et ce quelle qu'en soit la

cause, s'accordant ainsi avec les lignes directrices cliniques déjà existantes aux États-Unis, en Australie, au Canada, en Nouvelle-Zélande, en Allemagne et en Autriche²⁸.

Une telle représentation de cette technique de soin indique bien que les preuves de l'acupuncture sont désormais officiellement reconnues par les experts médicaux du monde entier et que l'acupuncture n'est plus une méthode «alternative», ce qui contredit évidemment l'argument de la non-représentativité de l'acupuncture au sein des guidelines officielles.

Pour continuer à illustrer le fait que l'acupuncture mérite une place plus importante dans l'arsenal thérapeutique qui est à notre disposition, il est possible de comparer les résultats cliniques de cette technique de soin aux autres traitements disponibles pour une pathologie donnée grâce à une méthode d'analyse connue sous le nom de méta-analyse en réseau. Nous pourrions ainsi citer un premier travail mené en 2013 concluant sur la base d'études de haute qualité que pour l'arthrose du genou, l'acupuncture faisait mieux que la kinésithérapie ou la perte de poids²⁹. Une autre étude de 2015 a conclu que pour les syndromes d'impingement de l'épaule, l'acupuncture était la technique la plus efficace parmi 17 autres interventions proposées, comme par exemple la kinésithérapie, l'injection de stéroïdes, les AINS et la thérapie par ultrasons³⁰. En 2016, une comparaison de 20 traitements de la sciatalgie aiguë a classé l'acupuncture au deuxième rang des traitements les plus efficaces devant

les manipulations, la chirurgie discale, les opioïdes, l'exercice et la dénervation par radiofréquence, qui est arrivée en dernière position³¹. Dans un autre domaine, une autre méta-analyse en réseau de 2018 a révélé que l'acupuncture était plus efficace que les médicaments pour traiter la constipation chronique et qu'elle présentait le moins d'effets secondaires³².

Pour conclure et afin de guider le lecteur dans les indications cliniques validées de l'acupuncture, se référer par exemple aux Tableaux I et 2 sur les domaines retenus par l'Acupuncture Evidence Project paru en 2017³⁻³³ (voir page précédente).

Conclusion

À la lumière des données qui viennent d'être présentées, il n'est raisonnablement plus possible de stigmatiser l'acupuncture en la qualifiant de pratique médicale non fondée sur les preuves, ou relevant uniquement de l'effet placebo. De plus, il s'agit d'une technique sûre et non dangereuse entre les mains de praticiens formés³⁴, se mariant extraordinairement bien avec la médecine

occidentale moderne et respectant à la lettre le «primum non nocere». Nous pourrions également invoquer la possibilité de gains financiers substantiels en termes de santé publique du fait de son impact positif sur la diminution de l'utilisation de médicaments classiques, par ailleurs non dénués d'effets secondaires parfois graves.

Pour conclure, la faible implémentation actuelle de l'acupuncture au sein de la prise en soins moderne tient donc plus probablement de la difficulté d'ouverture d'esprit à d'autres systèmes de pensée et de traitements, qu'au manque de données scientifiques étayant cette médecine par les aiguilles.

Espérons que l'avenir verra émerger une médecine globale sachant mélanger et faire fructifier les différents systèmes médicaux pour le sujet malade, processus qui sera peut-être d'ailleurs nourri par l'émergence de l'utilisation des algorithmes d'intelligence artificielle qui colligent et recensent sans a priori - pour peu qu'ils soient correctement programmés - les meilleures solutions thérapeutiques pour les patients.

Références:

- 1: Zhang SQ, Li JC. An introduction to traditional Chinese medicine, including acupuncture. The Anatomical Record 2021:304(11):2359-2364
- 2: Zhuang Y, Xing JJ, Li J, Zeng BY, Liang FR. Chapter one: history of acupuncture research. In: Zeng BY, Zhao KC, Liang FR, eds. International Review of Neurobiology: Neurobiology of Acupuncture. Cambridge: Academic Press; 2013.p.1-23
- 3: Hopper Koppelman; https://www.evidencebasedacupuncture.org/
- 4: Ma Y, Dong M, Zhou KH, Mita C, Liu JP, Wayne PM. Publication trends in acupuncture research: a 20-year bibliometric analysis based on PubMed, PLoS One 2016;11(12):e0168123.
- 5: Vickers Al. Vertosick EA. Lewith G. et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-anaysis. The Journal of Pain 2018;19(5):455-474.
- 6: Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta analysis. Journal of Clinical Epidemiology 2022;148:160-169.
- 7: MacDonald J, Janz S. The acupuncture evidence project: a com- parative literature review (revised edition). 2017. Available from: https://acupuncture.org.au/resources/publications/the-acupuncture-evidence-project?v=637980762680090248. [Accessed on January 9 2024].
- 8: Fan AY, Miller DW, Bolash B, et al. Acupuncture's role in solving the opioid epidemic: evidence, cost-effectiveness, and care avail- ability for acupuncture as a primary, non-pharmacologic method for pain relief and management-white paper 2017. Journal of Integrative Medicine 2017;15(6):411-425.
- 9: Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. Prog Neurobiol. 2008 Aug;85(4):355-75. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.05.004. Epub 2008 Jun 5. PMID: 18 582 529
- 10: Goldman N, Hablitz LM, Mori Y, Nedergaard M. The Glymphatic System and Pain. Med Acupunct. 2020 Dec 1;32(6):373-376. doi: 10.1089/acu.2020.1489. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33 362 890; PMCID: PMC7755843.
- 11: Verkhratsky A, Burnstock G. Biology of purinergic signalling: its ancient evolutionary roots, its omnipresence and its multiple functional significance, BioEssays 2014;36(7):697-705. 12: Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the in-

- volve- ment of purinergic signalling. Medical Hypotheses 2009;73(4): 470-472.
- 13: Burnstock G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. Front Pharmacol. 2017 Sep 25;8:661. doi: 10.3389/fphar.2017.00661. PMID: 28 993 732: PMCID: PMC5622197.
- 14: Goldman N, Chandler-Militello D, Langevin HM, Nedergaard M, Takano T. Purine receptor mediated actin cytoskeleton remodeling of human fibroblasts. Cell Calcium 2013 Apr;53(4):297-301. doi: 10.1016/j.ceca.2013.01.004. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23 462 235; PMCID: PMC3601548.
- 15: B. Calvino, physiologie moléculaire de la douleur, Doin, 2019. 16: Goldman N, Chen M, Fujita T, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. Nature Neuroscience 2010:13(7): 883-888
- 17: Huang M, Wang XZ, Xing BB, et al. Critical roles of TRPV2 channels, histamine H1 and adenosine A1 receptors in the ini- tiation of acupoint signals for acupuncture analgesia. Scientific Reports 2018;8(1):6523.
- 18: Takano T, Chen XL, Luo F, et al. Traditional acupuncture triggers a local increase in adenosine in human subjects. The Journal of Pain 2012;13(12):1215–1223.
- 19: Streitberger K., Kleinhenz J.: Introducing a placebo needle into acupuncture research. (Introduction d'une aiguille placebo dans la recherche sur l'acupuncture) Lancet 352 (1998): 364-365
- 20: Ke C, Shan S, Tan Y, Cao Y, Xie Z, Shi S, Pan J, Zhang W. Signaling pathways in the treatment of Alzheimer's disease with acupuncture: a narrative review. Acupunct Med. 2024 Jun 10:9645284241256669
- 21: Zhang JH, Zhang YX, Hu LY, et al. Global trends and performances of magnetic resonance imaging studies on acupuncture: a bibliometric analysis. Frontiers in Neuroscience 2021:14:620555.
- 22: Xiong J, Wang ZW, Ruan MM, et al. Current status of neuroimaging research on the effects of acupuncture: a bibliometric and visual analyses. Complementary Therapies in Medicine 2022;71:102877
- 23: Cho ZH, Hwang SC, Wong EK, et al. Neural substrates, experimental evidences and functional hypothesis of acupuncture mech- anisms. Acta Neurologica Scandinavica . 2006:113(6):370-377.
- 24: Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. A neuroanatomical basis for

- electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis. Nature 2021;598(7882): 641-645.
- 25: Moore RA, Moore N. Paracetamol and pain: the kiloton problem. Eur J Hosp Pharm. 2016 Jul;23(4):187-188. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-000952. Epub 2016 Apr 27. PMID: 31 156 845; PMCID: PMC6451482.
- 26: Birch S, Lee MS, Alraek T, Kim TH. Overview of treatment guide-lines and clinical practical guidelines that recommend the use of acupuncture: a bibliometric analysis. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2018;24(8):752-
- 27: Birch S. Update on publications by medical expert groups (Clinical Practice Guidelines, Treatment Guidelines) that make recom- mendations about acupuncture. Available from: https://www. icmart2022.org/15th-detailed-program. [Accessed on October 15 2022].
- 28: Birch S, Bovey M, Robinson N. Acupuncture for chronic primary pain-are UK guidelines now consistent with other countries? European Journal of Integrative Medicine 2021;41:101257.
- 29: Corbett MS, Rice SJC, Madurasinghe V, et al. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage 2013;21:1290-8. doi:10.1016/j. ioca.2013.05.007
- 30: Dong W, Goost H, Lin X-B, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94:e510. doi:10.1097/MD.0000000000000510
- 31: Lewis R, FLCOM NHWPF, PhD AJS, et al. Comparative clinical effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and network meta-analyses. The Spine Journal 2015;15:1461-77. doi:10.1016/j.spinee.2013.08.049
- 32: Zhu L, Ma Y, Deng X. Comparison of acupuncture and other drugs for chronic constipation: A network meta-analysis. PLoS ONE 2018;13:e0196128. doi: 10.1371/journal. pone.0196128.
- 33: The Acupuncture Evidence Project A Comparative Literature Review 2017 - Acupuncture.org.au. 2017;:1-81.
- 34: Vincent C. The safety of acupuncture. BMJ. 2001 Sep 1;323(7311): 467-8. doi: 10.1136/bmj.323.7311.467. PMID: 11 532 826; PMCID: PMC1121068.

MAG VOTRE ALLIÉ DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIUM



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 notamenent: éthanol, suiffte, du jaune orangé S (E110), benzoate de sodium), eau purifiée. Excipients à effet notoire: 10 ml de solution buvable de benzoate de sodium, (e211), de l'éthanol, du suiffte, du jaune orangé S (E110), benzoate de sodium), eau purifiée. Excipients à effet notoire: 10 ml de de l'abunding de benzoate de sodium, (e211), sorbate de sodium (E211), sorbate de sodium), eau purifiée. Excipients à effet notoire: 10 ml de solution buvable en ampoule. Bonding de sodium (E211), sorbate de sodium (E211), sorbate de sodium (E211), sorbate de sodium), eau purifiée. Excipients à effet notoire: 10 ml de solution buvable en ampoule sorbate de sodium (E211), sorbate de sodium (E211), sorbate de sodium (E211), sorbate de sodium (E211), sorbate de sodium), eau purifiée excipients de sodium (E211), sorbate de sodium), eau purifiée excipients de sodium, eau purifiée excipients de sodium), eau purifiée excipients de sodium, eau purifiée excipients de sodium, eau purifiée excipients excipients. Précautions d'emploi : Le dosage n'est pas adapté pour le nourrisson de plus de 12 kg (environ 2 ans). Ce médicament contient n'a general excipient en endicament contient 7,7 mg de benzoate de sodium pour 10 ml. Le benzoate de sodium en déplaçant la bilirubine de l'albumine peut provoquer des réactions allergiques d'estales pour les nouvaits soujeurs et excipients. Précautions d'emploi : Le dosage n'est pas adapté pour le nouvrisson de gravate en l'estre nucléaire (accumulation de bilirubinémie et lissu crébral du nouveau-né). Ce médicament contient du « suffite » et peut provoquer des réactions allergiques des sodiums pour 10 ml. Le benzoate de sodium en déplaçant la bilirubine de

Relaxine

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

Endormissement 1,2,3 **Sommeil** 1,3

Nervosité et anxiété³

Relaxine 500 mg

Calmant à base de plantes Kalmeermiddel op basis van planten Beruhigungsmittel auf Pflanzebasis

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

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).

Passion for family health

LIVTENCITY® (maribavir):

Un nouvel espoir dans la lutte contre les infections à cytomégalovirus^{1,2}

Dans le domaine des thérapies antivirales, les avancées sont rares, mais profondément impactantes. Livtencity, un médicament antiviral innovant, fait beaucoup parler de lui dans la communauté médicale en offrant un nouvel espoir aux patients souffrant d'une infection et/ou de la maladie à cytomégalovirus (CMV) après une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) ou une transplantation d'organe solide (TOS).

Aperçu des infections par le CMV

Le cytomégalovirus est un virus courant qui peut infecter des personnes de tous âges. Bien qu'il reste souvent dormant et asymptomatique, le CMV peut provoquer des maladies graves chez les personnes immunodéprimées, telles que les receveurs de greffes d'organes, les patients recevant une greffe de cellules souches et les personnes atteintes du SIDA. Malgré les traitements antiviraux existants, la gestion du CMV est restée un défi important en raison de la résistance aux médicaments antiviraux antérieurs et des effets secondaires parfois sévères de ceux-ci.3,4

L'arrivée du Livtencity

Livtencity est un médicament antiviral spécifiquement conçu pour lutter contre les infections et/ou la maladie à CMV. Il s'agit d'un riboside de benzimidazole qui inhibe la capacité de réplication du virus en ciblant la protéine kinase UL97 du CMV. Ce mécanisme d'action est unique au Livtencity et offre une nouvelle façon de combattre les infections à CMV là où d'autres traitements peuvent échouer.1

Efficacité clinique

Les essais cliniques récents ont démontré l'efficacité et la sécurité du Livtencity dans le traitement des infections et/ou de la maladie à CMV, plus particulièrement dans les cas d'infections réfractaires aux thérapies standard (le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet). Dans les essais de Phase 3, une proportion significative de patients traités avec le Livtencity a atteint des niveaux indétectables du virus par rapport à ceux recevant les thérapies standard. De plus, Livtencity a montré une efficacité contre les souches de CMV résistantes aux antiviraux existants, ce qui en fait un ajout précieux à l'arsenal de traitement du CMV.1,5-8

Profil de sécurité

L'un des aspects remarquables du Livtencity est son profil de sécurité favorable. Contrairement aux thérapies traditionnelles contre le CMV qui peuvent causer des dommages aux reins et une suppression de la moelle osseuse, le Livtencity est associé à des effets secondaires moins graves et moins sévères. Les patients ont signalé des symptômes gastro-intestinaux plus légers et moins de perturbations de leur vie quotidienne, rendant le traitement plus gérable. La dysgueusie a été l'effet indésirable lié au traitement le plus fréquemment rapporté dans le groupe maribavir (maribavir: 37,2%; IAT: 3,4%).1

Un avenir prometteur

Alors que Livtencity se rapproche d'une utilisation clinique généralisée, son potentiel est un atout pour le traitement du CMV. Pour les patients et les prestataires de soins de santé, cette nouvelle option de traitement représente une avancée significative dans la lutte contre un virus persistant et souvent débilitant.

Livtencity est indiqué:

dans le traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalovirus (CMV) réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet, chez les patients adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe d'organe solide (GOS).

Conclusion

Livtencity est plus qu'un nouveau médicament pour ceux qui sont atteints d'infections à CMV; son mécanisme unique, son efficacité prouvée et son profil de sécurité favorable en font un changement décisif dans les thérapies antivirales. Alors que nous continuons à explorer et à exploiter tout le potentiel du Livtencity, l'avenir s'annonce prometteur pour les patients luttant contre le CMV.

- 1. LIVTENCITY Résumé des caractéristiques du produit 3/2024.
- 2. Avery RK, et al. Clin Infect Dis. 2022;75(4): 690-701. (Supplementary Data included).
- 3. Riddell, Stanley R., et al. Cytomegalovirus-specific immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 26.1 (2020): 50-57.
- 4. Razonable, Alain H. Cytomegalovirus infection after solid organ transplantation: current status and future directions. Clinical Microbiology Reviews 26.1 (2013): 89-102.
- 5. GANCICLOVIR Résumé des caractéristiques du produit 6/2023.
- 6. VALGANCICLOVIR Résumé des caractéristiques du produit 2/2024.
- 7. FOSCARNET Résumé des caractéristiques du produit 9/2020.
- 8. CIDOFOVIR Résumé des caractéristiques du produit 3/2024.

Journée de la Recherche Médicale et Translationnelle – JRMT

Medical and Translational Research Day

Ce 15 octobre, le Luxembourg Institute of Health (LIH) renouait avec un bel événement réalisé depuis 2015 en collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL). Cette journée dédiée à la recherche médicale au Luxembourg met en lumière les collaborations entre le monde de la recherche fondamentale et celui de la recherche clinique au Luxembourg. Semper Luxembourg y est associé depuis l'origine. Une édition 2024 de très haut niveau, tant par la qualité des présentations que par l'intérêt du nombreux public présent.







































Prix Semper Luxembourg

Pour cette édition, le prix du meilleur poster de recherche récompensant des thèses de doctorants en 2^e ou 3^e année (ou plus) était offert par Semper Luxembourg.

présentés, tous de très belle qualité,

Ier Prix

Poster 9 - Alice VERDIER

2^{ème} Prix

3^{ème} Prix

Understanding unexpectedly stable tra-



Cette journée n'aurait pas été possible sans le soutien inconditionnel de:









Modern Surgery in changing medical world

Tel était le thème d'un autre événement exceptionnel organisé à Luxembourg ce 7 octobre à l'initiative de l'INCCI. Le grand auditoire du CHL accueillait en effet de grands noms de la chirurgie cardiaque pour un coup d'œil dans le rétro sur les grandes étapes de la chirurgie cardiaque dans le monde, mais aussi pour aborder les enjeux de la chirurgie moderne. Nous reviendrons dans une prochaine édition sur ces sujets essentiels pour le Luxembourg, avec les Drs Arnaud Charpentier et Serghei Cebotari, mais, pour l'heure, Semper Luxembourg a le plaisir de partager avec vous la richesse et la variété des sujets traités.



Hanovre -Luxembourg - Osaka - Oulan-Bator -Genève - Kyoto -Oxford - Strasbourg

recherche - chirurgie aortique - chirurgie cardiaque - transplantation hépatiquerevascularisation coronarienne - chirurgie cardiague reconstructive...







Le cœur, rien que le cœur, au cœur de l'Europe The Heart, nothing but the Heart, in the Heart of Europe D'Haerz, Nëmment d'Haerz, am Haerzen Europa



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo préremplie. Oraque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab as turn auticorps monocloral (AcMo) entièment humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1A) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par un attucipe monotolar provinciare through relative to the provinciare through me <u>portissque</u>; remiya, seu ou én association avec le membrores (M.N.), est indique paris le traitement du munatisme psoriasique actir chez les patients abuttes ayant présente un redpose i anadequate ou une intolérance à un traitement de front arithrumatisma (MARP) arriterur. Psosoigue et moi d'administration: Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médicain expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué, Despoige; Psoviasies ne palqueus La doss encommandée est de 100 mg en injection sous-cutarie aux semaines 0.4 avis d'une doss d'entretien toutes les S semaines. L'arric du traitement offit être envisagié chaz les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. Plumatisme portisaigue La dosse recommandée est de 100 mg en injection sous-cutarie aux semaines 0.4 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire eston l'aix dinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagié. La rarde du traitement doit être des de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagié. La rarde du traitement doit être envisagié. La rarde du traitement de envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. Populations particulières: Personnes âgées (≥ 65 ans): Aucun ajur ment posologique n'est nécessaire.

compte, o nombre de patients avant fait l'obiet d'au moins une évaluation post-inclu comper. Infanto et guerria apart robjet à air most le variante pour pour sion 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 psoria-sique 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 transitoi-

	BE			LUX
Tremfya	PP incl. 6% TVA	Actif	VIP0	PP incl. 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 1.987,83		€ 8,00	€ 1931,57
100 mg – 1 stylo prérempli		€ 12,10		

ment dans le groupe traité par gusel-kumab (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

nastro-entérite observés nendant 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'injecti-*

on: Lors de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, 0,7 % des in-jections de guselkumab et 0,3 % des

injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jus-

qu'à la semaine 48. Jusqu'à la semai

ne 264, 0,4 % des injections de gusel-kumab ont été associées à des

réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généra-lement de sévérité légère à modérée

aucune n'était grave, et une seule a

conduit à l'arrêt du traitement par gu-selkumab. Lors de deux études clini-

ques 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'iniecti-

on ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les grou-

nes guselkumah gue dans le groune

placebo ; 5 patients (1,3 %) dans le groupe guselkumab toutes les 8 se-

re et n'a pas entraine l'autre du saitement. 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 gusellumab (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 queelkumab. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a st gates par gusenouman. Dans la prugan cues cas, la cummunon ou momero co roccupamos sempenso à company su usos septembres de Phase III sur le psoriasis, des gastro-en trainé d'arrêt du traitement. Gastro-entérité: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études clíniques de Phase III sur le psoriasis, des gastro-en térites sont survenues plus fréquem





Peau sans plaques

Plus de la moitié des patients n'ont plus aucune plaque cutanée à 5 ans¹



Effet sur les symptômes articulaires

Soulagement persistant des symptômes articulaires pendant 2 ans de traitement pour le rhumatisme psoriasique²



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

Tremfya® (guselkumab) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique³.

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

- 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.



maines. 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 quselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions ue des plaients trailes par giseinuritàs a plaient de l'acceptant de la grandité de l'acceptant de la grandité de l'acceptant de la grandité de l'acceptant de l'acceptant de l'acceptant de la grandité de l'acceptant de la grandité de l'acceptant viglance@ns etal. Link pour le formulaire. https://graduteluplic.lut/rientreprises/sectoriel/sente/medicans/notification-effets-indestrates-medicansers.html.Tr TULAIRE DE CAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: Janssen-Ciliag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Beigique. NoMARCHE: DAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: EU/11/71/23/40001 1 seringue préremplie EU/11/71/23/4002 1 seyingue préremplie EU/11/71/23/4002 1 seyingue préremplie EU/17/11/23/4002 1 seyingue prérempli EU/17/17/23/4004 2 seringues préemplies. 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.

one: 0800 93 377 (BE) – 800 29 504 (LUX) • E-mail: ianssen@iacbe.ini.com • Internet: www.ianssen.com/belgium

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 transaminasses (comprenant ALF) augmenties, ASFI augmenties, enzymes hépatiques augmentetes, transaminas es augmentetes, transaminas ex services augmentetes, transaminas ex augmentetes, transaminas ex expensement des responsés plus fréquenment dans les groupes traité par guselkumab (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe boutes 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 et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des anayses biològiques, la plupart des 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 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 le groupe guselloumeb toutes les 8 semaines (bibleau 2). Une fréquence similaire a été disservée quels que soit la sévérité et le tras de traitment à la fin de l'étude cinique de phase III de 2 ans sur le rinumations posinisaique. Al usuqu'à la semaine 24º : Al 1 "Reacto III 370" – A2 queelloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 4 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toutes les 8 semaines N = 378" – B2: guselloumeb 100 mg toute



cliniquement importante (par exemple tuberculose active). Effets indésira-

bles: 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 e

le rhumatisme osoriasique. Tableau récapitulatif des effets indésirables: Le tableau 1 fournit une liste des effets

indésirables observés dans les études

cliniques sur le psoriasis et le rhuma tisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les ef-

fets indésirables sont présentés pa classe de système d'organes MedDRA

et par fréquence, selon la conventio

suivante : très fréquent (\geq 1/10), fréquent (\geq 1/100, < 1/10), peu fréquen

(≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000

< 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être es

timée sur la base des données disponi

timee sur la base des donnees dispon-bles). Tableau 1 : Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes: Fréquence: Effets indési-rables. Infections et infestations : <u>Très fréquent</u>: Infections des voies re-

spiratoires. Peu fréquent : Infections à

Herpes simplex. Dermatophytoses Gastro-entérite. **Affections du systè**-

me immunitaire : <u>Peu fréquent</u> : Hy-persensibilité. Anaphylaxie. **Affections**

du système nerveux : <u>Fréquent</u>. Céphalée. Affections gastro-intesti-nales : <u>Fréquent</u> : Diarrhée. Affections de la peau et du tissus sous-cutané

: Peu fréquent : Urticaire, Rash, Affec

tions musculo-squelettiques et sys-témiques : <u>Fréquent</u> : Arthralgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : <u>Fréquent</u>

Réactions au site d'injection. Investi-gations : Fréquent : Transaminases augmentées. Peu fréquent : Neutrop-

hiles diminués. Description de certains

Novembre 2024

Mercredi 20 novembre de 15h à 17h ATELIER MÉNOPAUSE

Thème: La sophrologie: vivre dans l'harmonie de son corps et son esprit

Lieu: Maternité, 2, rue Federspiel L-1512 Luxembourg Info: chl.lu

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

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

Mercredi 27 novembre de 13h à 14h LES SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA **KANNERKLINIK**

Thème: Antibioguide pédiatrique Orateur: Dr Isabel De La Fuente Garcia Lieu: Salle de réunion au -l de la Kannerklinik, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg Info: chl.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 13h à 14h LES SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA **KANNERKLINIK**

Thème: Neutropénie fébrile Orateur: Dr Cathy Scholtes Lieu: Salle de réunion au -l de la Kannerklinik, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg - Info: chl.lu

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

<u>Thème</u>: 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, Ierétage Info: hopitauxschuman.lu

Mercredi 11 décembre de 13h à 14h LES SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA KANNERKLINIK

Thème: Traumatisme crânien Orateur: Dr Macarena Castro Lieu: Salle de réunion au -l de la Kannerklinik, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg Info: chl.lu



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

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Vabysmo 120 mg/mL, solution injectable. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Le faricimab est un anticorps humanisé produit en culture dans des cellules mammifères d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Un mL de solution contient 120 mg de farici mab. Chaque flacon contient 28,8 mg de faricimab dans une solution de 0,24 mL. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 mL de solution contenant 6 mg de faricimab, FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable. Solution limpide à opalescente, incolore à jaune brundatre, avec un pH de 5,5 et une osmolalité de 270 à 370 mOsm/kg. INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques Vabysmo est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de - Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn). - Baisse d'acuité visuelle due à un oedème maculaire diabétique (OMD), baisse d'acuité visuelle due à un oedème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). <u>Posologie et mode d'administration</u> Ce médicament doit être administré par un médecin qualifié et expérimenté dans les injections intravitréennes. Un flacon doit être utilisé pour le traitement d'un seul œil. Posologie Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn) La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses. Ensuite, une évaluation de l'activité de la maladie basée sur des résultats anatomiques et/ou visuels est recommandée 20 et/ou 24 semaines après l'initiation du traitement pour que le traitement pour que l maladie, l'administration de fancimab toutes les 16 semaines (4 mois) doit être considérée. Chez les patients avec une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) ou toutes les 12 semaines (3 mois) doit être considéré. Si les résultats visuels et/ou anatomiques changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats visuels et/ou anatomiques se détériorent. Les données de sécurité sont limitées concernant les traitements avec des intervalles de 8 semaines ou moins. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. Baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) adminis trée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses. Ensuite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « treat-and-extend ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels du patient, l'intervalle des administrations peut être étendu jusqu'à 16 semaines (4 mois), par palier allant jusqu'à 4 semaines. Si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent, l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats anatomiques et/ou visuels changent de l'intervalle doit être mise en œuvre si le résultats anatomiques et/ou visuels changent de l'intervalle doit être mise en œuvre si le résultats anatomiques et/ou visuels changent de l'intervalle doit être mise en œuvre si le résultats anatomiques et/ou visuels changent de l'intervalle tervalles de traitement inférieurs à 4 semaines n'ont pas été étudiés. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. Œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OBVR ou OVCR) La dose recommandée est de 6 mg (0,05 mL de solution) admini- strée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle- ment); 3 injections mensuelles consécutives ou plus peuvent être nécessaires. Par la suite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « treat-and-extend ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels du patient, l'intervalle des administrations peut être étendu, par palier allant jusqu'à 4 semai- nes. En cas de déteiroration des paramètres visuels et/ou anatomi- ques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséq-uence. (voir rubrique 5.1 de la SmPC) Les intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines et supérieurs à 4 mois n'ont pas été étudiés. La surveillance entre les visites d'administration doit être program- mée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin mais il ny a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections. Durée du traitement Ce médicament est destiné à être un traitement à long terme. Si les résultats visuels et/ou anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'est pas bénéfique pour le patient, le traitement doit être arrêté. Dose ardée ou oubliée Si une dose est retardée ou oubliée, le patient doit revenir pour être évalué par le médecin lors de la prochaine visite et continuer à être traité, selon le choix du médecin. Populations particulières <u>Patients âgés</u> Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Les données de sécurité chez les patients atteints de DMLAn. d'OBVR et d'OVCR âgés ≥ 85 ans sont limitées. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance rénale. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance rénale aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance rénale aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance rénale aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Insuffisance rénale aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients attends a nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Population pédiatrique. L'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique pour les indications de DMILAn, l'OMD, de l'OBVR et de l'OVCR n'est pas pertinente. Mode d'administration Voie intravitréenne uniquement. Vabysmo doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de décoloration, auquel cas le flacon ne doit pas être utilisé. L'injection intravitréenne doit être réalisée dans des conditions aseptiques, incluant la désinfection chirurgicale des mains, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum de paupière stérile (ou équivalent). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant d'effectuer l'administration intravitréenne. Une anesthésie appropriée et l'application d'un antiseptique local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être réalisés avant l'injection. L'aiguille d'injection doit être insérée 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 mL est ensuits administré lentement; un point d'injection soléral différent doit être utilisé pour les injections utlérieures. Agrès l'injection, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister à une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou en réalisant une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible. Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocaleur d'une endophtalmie (par exemple, perte de vision, douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble). Pour les instructions sur la manipulation du médicament avant administration. Contre-indications. Hy persensibilité à la substance active ou à l'un des excipient. Infections oculaires ou périoculaires actives ou suspectées. Inflammation intraoculaire active. Effets indésirables Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : cataracte (10 %), hémorraqie conjonctivate (7 %), décollement du vitré (4 %), augmentation de la PIO (4 %), corps flottants vitréens (4 %), douleur ocutaire (3 %) et déchirure de l'épithélium pigmentaire rétin-len (DMLAn uniquement) (3 %). Les effets indésirables les plus graves étaient (uvéite (0,65 %), l'endophtalmie (0,54 %), la hyailte (0.34 %), la déchirure de la rétine (0,2 %), le décoilement megmatogène de la rétine (0,1 %) et la cataracte traumatique (<0,1 %). Tableau des effets indésirables. Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou pendant la surveillance post-commercialisation sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/10), peu fréquent (≥ 1/10), rare (≥ 1/10 000 à < 1/10), peu fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les efflets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Tableau 1 : Fréquences des efflets indésirables Classe de système d'organés MedDRA : Affections oculaires : <u>Fréquent</u> : Cataracte, Hémorragie conjonctivale, Décollement du vitré, Augmentation de la pression intraoculaire, Corps flottants vitréen, Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement), Douleur coulaire, Pugmentaire rétinien (CMLAn uniquement), Douleur coulaire, l'épu fréquent : Abrasion de la cornée, Irritation oculaire, Augmentation de la sécrétion lacrymale; Vision trouble, Prunt oculaire, Gêne oculaire, Hyperhémie oculaire, l'itis, Baisse de l'acutté visuelle, Uvéite, Endophtalmie, Sensation de corps étrangers dans l'œil, Hémorragie vitréenne, Hyailte, Iridocyclite, Hyperhémie conjonctivale, Douleur liée à la procédure d'injection, Déchirure de la rétine, Décollement megmatogène de la rétine Rare: Baisse de l'acutté visuelle, Cataracte traumatique; Indéterminée: Vascularite rétinienne", Vascularite rétinienne occlusive". Les termes marqués d'un astérisque (*) sont des effets indésirables qui ont été identifiés sur la base de déclarations spontanées depuis la commercialisation. Etant donné que ces réactions sont rapportées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence. <u>Description de certains effets indésirables</u> Vascularité rétinienne ou Vascularite rétinienne occlusive. De rares cas de vascularite rétinienne effet e liques artériels, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Un faible taux d'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observé au cours des essais cliniques avec faricimab chez les patients atteints de DMLA et,

d'OMD, d'OBVR et d'OVCR (voir rubrique 4.4). Dans ces indications, aucune différence notable n'a été observée entire les groupes traités par faricimab et le comparateur. Immunogénioté II existe une possibilité de réponse immunitaire chez les patients traités avec faricimab (voir rubrique 4.4 de la SmPC). Après l'administration de faircimab jusqu'à 112 (DMLAn) et), 100 (OMD) et 72 (OVR) semaines, des anticorps anti-faricimab ont été détectés chez environ 13,8 % et%, 9,6 % et 14,4 % des patients atteints de DMLA nel d'OMD respondérement de DMLAn, d'OMD et d'OVR randomisés dans le groupe faircimab. La signification in Jusqu'à es anti-faircimab ont été détectés chez environ 13,8 % et%, 9,6 % et 14,4 % des patients présentant une positivité aux anticorps anti-faircimab était de 12/98 (12,2 %; DMLAn) et), 15/128 (11,7 %; OMD), et 995 (9,5%; OVR), et chez les patients présentant une négativité aux anticorps anti-faircimab était de 12/98 (12,2 %; DMLAn) et), 5/1124 (124 (0,4 %; OMB), et 10/943 (1,8 %; OVR). L'incidence des effets indésirables oculaires graves chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faircimab était de 12/98 (14,1 %; DMLAn) et), 6/11/24 (1,4 %; OMB), et 47/94 (3,6 %; OVR), et chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faircimab était de 12/98 (1,4 %; DMLAn) et), 6/11/24 (1,4 %; OMB), et 3/44 (3,6 %; OVR), et chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faircimab était de 12/98 (1,4 %; DMLAn) et), 6/11/24 (1,4 %; OMB), et 3/44 (3,6 %; OVR), et 3/44 (3,6 %; OVR), les des des patients présentant une positivité aux anticorps anti-faircimab était de 12/98 (2,1 %; DMLAn) et), 6/11/24 (1,4 %; OMB), et 3/44 (3,6 %; OVR), les des des anticorps anti-faircimab était de 12/98 (2,1 %; DMLAn) et), 6/11/24 (1,4 %; OMB), et 3/44 (3,6 %; OVR), les des anticorps anti-faircimab était de 12/98 (2,1 %; DMLAn) et), 6/11/24 (1,4 %; OMB), et 3/44 (3,6 %; OVR), les anticorps anti-faircimab était de 12/98 (2,1 %; OMB), et 3/44 (3,6 %; OVR), les anticorps anti-faircimab



ACUPUNCTURE







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° I 23743 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.



Bilia

7, Rue Christophe Plantin • L-2339 • LUXEMBOURG +352 49 19 41-1 • bmw@bilia.lu bilia.bmw.lu



lacktriangle 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 61 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 recu 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



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



Pour les adultes souffrant de migraine épisodique ou chronique¹



Concentration plasmatique maximale atteinte en 1 à 2 heures environ¹



Demi-vie d'élimination environ 11 heures¹



Une prise par jour de 60 mg (dose recommandée)

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



Profil de sécurité bien toléré



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