

# Semper

LUXEMBOURG



## Post-ESMO BELUX

Interviews

- Pr A. Awada
- Dr J. Kerger



**Expert meeting**  
Actualités dans la  
leucémie lymphoïde  
chronique

## Abécédaire de la médecine

Roux et son sérum

## Pédiatrie

Tablettes et ordinateurs: impacts  
sur le développement avant 3 ans

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

## SANTÉ SEXUELLE

Vaginisme: quand  
l'anatomie dit non  
*Dr Danielle Choucroun*

## RECHERCHE

ICP4Rare  
Améliorer le parcours  
dans les maladies rares

**BIPRESSIL**<sup>®</sup>  
Bisoprolol fumarate | Perindopril arginine

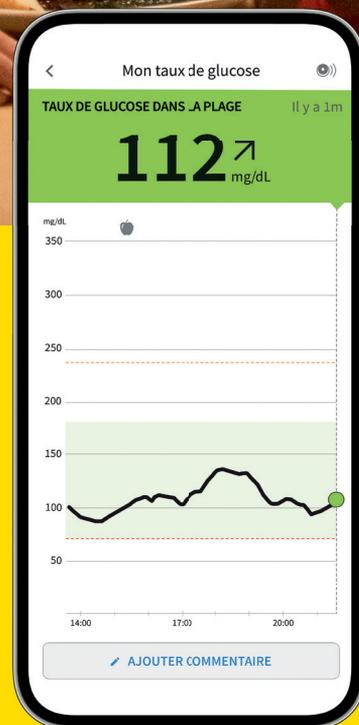


FreeStyle  
Libre 2

Maintenant en streaming



112   
mg/dL



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

- Mesure du glucose toutes les minutes<sup>1</sup>
- Meilleur aperçu des fluctuations de glucose<sup>2</sup>
- Des décisions de traitement plus éclairées et plus faciles pour vous et vos patients
- Moins de temps en hypoglycémie<sup>3</sup>
- Amélioration de l'HbA1c<sup>4</sup>

 **Abbott**  
*life. to the fullest.®*

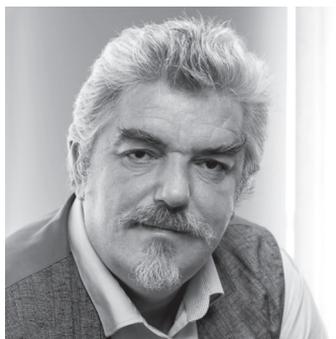
Les images sont uniquement destinées à l'illustration. Il ne s'agit pas de vrais patients ou données.

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

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

ADC-96297 v2.0 08-24.

# Edito



## I Think It's Going to Be a Long, Long Time...

Si ces mots vous parlent depuis très, très longtemps, vous êtes un boomer, car la chanson *Rocket Man* est sortie en 1972 sur l'album *Honky Château* de Sir Elton Hercules John. Pour les plus jeunes, elle rappellera le film biographique quasi éponyme *Rocketman* dédié en 2019 à l'alors sujet de Sa Gracieuse Majesté.

Le titre est toujours bien d'actualité sous le règne de Charles III, et particulièrement en cette fin d'année 2024 où le surnom Rocket Man semble revenir de droit à l'homme le plus riche du monde - Elon Musk, 326 milliards de dollars sur la balance à l'heure de faire les comptes, soit plus de deux fois la fortune de Bernard Arnault et plus de trois fois celle de Bill Gates. Et près de quatre fois le PIB luxembourgeois.

Fin d'année en fusées pour planète en fumée et populations enfumées: entre SpaceX, missiles de moyenne portée débridés par le cacochyme en chef du complexe militaro-industriel occidental et missile balistique intercontinental Orechnik en mode coup de semonce, on aimerait faire un grand reset du va-t'en-guerrisme à l'entrée en 2025. C'est le premier vœu que nous formulons en ce dernier numéro 2024 de *Semper Luxembourg*.



**Letz be healthy à disposition de vos patients, dans votre salle d'attente?**  
Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?  
Un service offert gratuitement au corps médical, sur simple mail à: [info@connexims.lu](mailto:info@connexims.lu)



# Edito



## Wasabee adopté par plus de 110 professionnels de la santé

Cette année marque aussi pour nos équipes la mise en orbite réussie du 3<sup>e</sup> étage de notre fusée. En pleine synergie avec *Semper Luxembourg* et *Letz be healthy*, nos écrans dynamiques *Wasabee* ont en effet gagné la confiance de plus de 110 professionnels de la santé au Luxembourg.

Merci à tous les confrères qui ont fait le choix de transformer l'attente du patient en une expérience enrichissante et éducative, et nous ont ouvert leurs salles d'attente. Et quelles salles d'attente! Si nous ne redoutions pas de faire des jaloux, nous aimerions les mentionner nominativement tant elles sont des modèles d'engagement professionnel. C'est pour *Wasabee* un honneur d'être un des éléments d'accompagnement du virage ambulatoire auquel la «première ligne» et le corps médical luxembourgeois aspirent. Notre deuxième vœu est d'y contribuer, à vos côtés.



## Grâce à vous, depuis 2008

# 175

Enfin, notre troisième vœu est de remercier les partenaires et annonceurs qui soutiennent *Semper Luxembourg* depuis plus de seize ans. Oui, *Semper Luxembourg* a connu et rencontré cinq ministres de la santé. En 2022, nous avons fêté notre 150<sup>e</sup> numéro, et notre édition de janvier portera le numéro 175.

Mais surtout, tout ceci n'aurait pas été possible sans VOUS, médecins, médecins-dentistes et pharmaciens luxembourgeois, qui trouvez le temps de partager avec nous votre ressenti, vos contributions, vos coups de gueule parfois, mais aussi votre temps. C'est pourquoi nous nous associons à toute l'équipe *Semper* pour vous souhaiter d'excellentes fêtes de fin d'année, un Joyeux Noël et un passage réussi à l'an neuf.

Rendez-vous en janvier pour notre traditionnel numéro spécial.

**Dr Eric Mertens et Arnaud Mertens, PhD,**

*mais aussi et surtout*

**Micheline, Caroll, Nathalie, Sandrine, Christine,** *sans qui rien ne serait possible,*

**Dr Claude Biéva, Dr Anne-Marie Bilas, Dr Isabelle Catala,** *nos plumes médicales régulières,*

*et Lauriane, alias Lama, notre brillante cartooniste.*

▼ 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 for how to report adverse reactions. **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Pre-filled syringe and pre-filled pen: Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen. **Solution for infusion:** Omvoh 300 mg concentrate for solution for infusion. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Pre-filled syringe and pre-filled pen: Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Each pre-filled syringe contains 100 mg mirikizumab in 1 mL solution. **Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen** Each pre-filled pen contains 100 mg mirikizumab in 1 mL solution. Mirikizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **Solution for infusion:** Each vial contains 300 mg mirikizumab in 15 mL solution (20 mg/mL). After dilution (see section 6.6), the final concentration is approximately 1.2 mg/mL to approximately 6 mg/mL. Mirikizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. Excipients with known effect Each 15 mL vial contains approximately 60 mg sodium. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Pre-filled syringe and pre-filled pen: Solution for injection (injection) The solution is a clear and colourless to slightly yellow solution with a pH of approximately 5.5 and an osmolality of approximately 300 mOsm/L. **Solution for infusion:** Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) The concentrate is a clear and colourless to slightly yellow solution with a pH of approximately 5.5 and an osmolality of approximately 300 mOsm/L. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1. Therapeutic indications** Omvoh is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment. **4.2**

**Posology and method of administration**

**Pre-filled syringe and pre-filled pen:** This medicinal product is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Omvoh 100 mg solution for injection should only be used for the subcutaneous maintenance doses. **Posology** The recommended mirikizumab dose regimen has 2 parts. **Induction dose** The induction dose is 300 mg by intravenous infusion for at least 30 minutes at weeks 0, 4 and 8. (See Summary of Product Characteristics for Omvoh 300 mg concentrate for solution for infusion, section 4.2.) **Maintenance dose** The maintenance dose is 200 mg (i.e. two pre-filled syringes or two pre-filled pens) by subcutaneous injection every 4 weeks after completion of induction dosing. Patients should be evaluated after the 12-week induction dosing and if there is adequate therapeutic response, transition to maintenance dosing. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit at week 12 of induction dosing, mirikizumab 300 mg by intravenous infusion may be continued at weeks 12, 16 and 20 (extended induction therapy). If therapeutic benefit is achieved with the additional intravenous therapy, patients may initiate mirikizumab subcutaneous maintenance dosing (200 mg) every 4 weeks, starting at week 24. Mirikizumab should be discontinued in patients who do not show evidence of therapeutic benefit to extended induction therapy by week 24. Patients with loss of therapeutic response during maintenance treatment may receive 300 mg mirikizumab by intravenous infusion every 4 weeks, for a total of 3 doses (re-induction). If clinical benefit is achieved from this additional intravenous therapy, patients may resume mirikizumab subcutaneous dosing every 4 weeks. The efficacy and safety of repeated re-induction therapy have not been evaluated. In case of a missed dose, instruct patients to inject as soon as possible. Thereafter, resume dosing every 4 weeks. **Elderly** No dose adjustment is required (see section 5.2). There is limited information in subjects aged ≥ 75 years. **Renal or hepatic impairment** Omvoh has not been studied in these patient populations. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies and no dose adjustments are considered necessary (see section 5.2). **Paediatric population** The safety and efficacy of Omvoh in children and adolescents aged 2 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Omvoh in children below 2 years for the indication of ulcerative colitis. **Method of administration** For subcutaneous injection only. Sites for injection include the abdomen, thigh, and back of the upper arm. After training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject with mirikizumab. Patients should be instructed to inject in a different location every time. For example, if the first injection was in the abdomen, the second injection—to complete a full dose—could be in another area of the abdomen. **Solution for infusion:** This medicinal product is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Omvoh 300 mg concentrate for solution for infusion should only be used for the induction dose. **Posology** The recommended mirikizumab dose regimen has 2 parts. **Induction dose** The induction dose is 300 mg by intravenous infusion for at least 30 minutes at weeks 0, 4 and 8. **Maintenance dose** The maintenance dose is 200 mg (i.e. two pre-filled syringes or two pre-filled pens) by subcutaneous injection every 4 weeks after completion of induction dosing. For the posology of the subcutaneous dosing regimen, see section 4.2 of the Summary of Product Characteristics for Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe and Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen. Patients should be evaluated after the 12-week induction dosing and if there is adequate therapeutic response, transition to maintenance dosing. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit at week 12 of induction dosing, mirikizumab 300 mg by intravenous infusion may be continued at weeks 12, 16 and 20 (extended induction therapy). If therapeutic benefit is achieved with the additional intravenous therapy, patients may initiate mirikizumab subcutaneous maintenance dosing (200 mg) every 4 weeks, starting at week 24. Mirikizumab should be discontinued in patients who do not show evidence of therapeutic benefit to extended induction therapy by week 24. Patients with loss of therapeutic response during maintenance treatment may receive 300 mg mirikizumab by intravenous infusion every 4 weeks, for a total of 3 doses (re-induction). If clinical benefit is achieved from this additional intravenous therapy, patients may resume mirikizumab subcutaneous dosing every 4 weeks. The efficacy and safety of repeated re-induction therapy have not been evaluated. **Elderly** No dose adjustment is required (see section 5.2). There is limited information in subjects aged ≥ 75 years. **Renal or hepatic impairment** Omvoh has not been studied in these patient populations. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies and no dose adjustments are considered necessary (see section 5.2). **Paediatric population** The safety and efficacy of Omvoh in children and adolescents aged 2 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Omvoh in children below 2 years for the indication of ulcerative colitis.

Treatment phase	Dosage	Packaging	Factory price
Induction	Omvoh® 300 mg	1 vial	€863,09
Treatment phase	Dosage	Packaging	Public price
Maintenance	Omvoh® 100 mg (200mg for full dose)	6 pens	€2847,14
Reimbursement under negotiation			

**Method of administration** Omvoh 300 mg concentrate for solution for infusion is for intravenous use only. Each vial is for single use only. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **Administration of the diluted solution** The intravenous administration set (infusion line) should be connected to the prepared intravenous bag and the line should be primed. The infusion should be administered for at least 30 minutes. At the end of the infusion, to ensure a full dose is administered, the infusion line should be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution or 5 % glucose solution for injection. The flush should be administered at the same rate as used for Omvoh administration. The time required to flush Omvoh solution from the infusion line is in addition to the minimum 30 minutes infusion time.

**4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Clinically important active infections (active tuberculosis). **4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile. The most frequently reported adverse reactions are upper respiratory tract infections (7.9 %, most frequently nasopharyngitis), headache (3.3 %), rash (1.1 %) and injection site reactions (8.7 %, maintenance period). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions from clinical studies (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. The frequency category for each reaction is based on the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000). **Table 1: Adverse reactions MedDRA System organ class: Frequency:** Adverse reaction: Infections and infestations: Common: Upper respiratory tract infections; Uncommon: Herpes zoster. Immune system disorders: Uncommon: Infusion-related hypersensitivity reactions. Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Common: Arthralgia. Nervous system disorders: Common: Headache. Skin and subcutaneous tissue disorders: Common: Rash\*. General disorders and administration site conditions: Common: Injection site reactions; Uncommon: Infusion site reactions\*. Investigations: Uncommon: Alanine aminotransferase increased; Uncommon: Aspartate aminotransferase increased \*Includes: acute sinusitis, nasopharyngitis, oropharyngeal discomfort, oropharyngeal pain, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, upper respiratory tract infection, and viral upper respiratory tract infection. † Includes: rash, rash macular, rash maculo-papular, and rash papular and rash pruritic. ‡ Reported in the mirikizumab maintenance study where mirikizumab treatment is administered as subcutaneous injection. § Reported in the mirikizumab induction study where mirikizumab treatment is administered as intravenous infusion. Description of selected adverse reactions Infusion-related hypersensitivity reactions (LUCENT-1, weeks 1-12) Infusion-related hypersensitivity reactions were reported in 0.4 % of mirikizumab-treated patients. All infusion-related hypersensitivity reactions were reported as non-serious. Injection site reactions (LUCENT2, weeks 1252) Injection site reactions were reported in 8.7 % mirikizumab-treated patients. The most frequent reactions were injection site pain, injection site reaction and injection site erythema. These symptoms were reported as non-serious, mild and transient in nature. Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) increased In the first 12 weeks (LUCENT1), ALT increased was reported in 0.4 % mirikizumab-treated patients. AST increased was reported by 0.5 % mirikizumab-treated patients. All adverse reactions were reported as mild to moderate in severity and non-serious. Over all mirikizumab treatment periods in the ulcerative colitis clinical development program (including the placebo-controlled and open label induction and maintenance periods), there have been elevations of ALT to ≥ 3 x upper limit of normal (ULN) (2.0 %), ≥ 5 x ULN (0.7 %) and ≥ 10 x ULN (0.2 %) and AST to ≥ 3 x ULN (2.1 %), ≥ 5 x ULN (1.1 %) and ≥ 10 x ULN (0.1 %) in patients receiving mirikizumab (see section 4.4). These elevations have been noted with and without concomitant elevations in total bilirubin. **Immunogenicity** With 12 months of treatment, up to 23 % of mirikizumab-treated patients developed anti-drug antibodies, most of which were of low titer and tested positive for neutralising activity. Higher antibody titers in approximately 2 % of subjects treated with mirikizumab were associated with lower serum mirikizumab concentrations and reduced clinical response. No association was found between anti-mirikizumab antibodies and hypersensitivity or injection site reactions. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: Belgium: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.nofitruerfnetfedinsdrable.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. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht The Netherlands. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** Pre-filled syringe and pre-filled pen: EU/1/23/1736/001 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe EU/1/23/1736/002 EU/1/23/1736/003 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen EU/1/23/1736/004 EU/1/23/1736/005 EU/1/23/1736/006 Solution for infusion: EU/1/23/1736/001. **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 10. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 22 December 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **METHOD OF DELIVERY** Medicinal product subject to restricted medical prescription.



Coming soon...

omvoh®  
mirikizumab

for the treatment  
of moderately to severe  
ulcerative colitis

PP-MR-LU-0001 October 2024

Omvoh is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.

This material is meant only for individuals allowed by law to prescribe or deliver medicines.

METHOD OF DELIVERY: Medicinal product subject to restricted medical prescription.

© Copyright 2024

▼ 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.

RP: Eli Lilly Benelux – Markiesstraat 1/4B, Rue du Marquis ; 1000 Brussel, Bruxelles

With 12 months of treatment, up to 23 % of mirikizumab-treated patients developed anti-drug antibodies, most of which were of low titer and tested positive for neutralising activity. Higher antibody titers in approximately 2 % of subjects treated with mirikizumab were associated with lower serum mirikizumab concentrations and reduced clinical response. No association was found between anti-mirikizumab antibodies and hypersensitivity or injection site reactions. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: Belgium: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.nofitruerfnetfedinsdrable.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. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht The Netherlands. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** Pre-filled syringe and pre-filled pen: EU/1/23/1736/001 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe EU/1/23/1736/002 EU/1/23/1736/003 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen EU/1/23/1736/004 EU/1/23/1736/005 EU/1/23/1736/006 Solution for infusion: EU/1/23/1736/001. **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 10. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 22 December 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **METHOD OF DELIVERY** Medicinal product subject to restricted medical prescription.

With 12 months of treatment, up to 23 % of mirikizumab-treated patients developed anti-drug antibodies, most of which were of low titer and tested positive for neutralising activity. Higher antibody titers in approximately 2 % of subjects treated with mirikizumab were associated with lower serum mirikizumab concentrations and reduced clinical response. No association was found between anti-mirikizumab antibodies and hypersensitivity or injection site reactions. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: Belgium: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.nofitruerfnetfedinsdrable.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. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht The Netherlands. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** Pre-filled syringe and pre-filled pen: EU/1/23/1736/001 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe EU/1/23/1736/002 EU/1/23/1736/003 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen EU/1/23/1736/004 EU/1/23/1736/005 EU/1/23/1736/006 Solution for infusion: EU/1/23/1736/001. **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 10. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 22 December 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **METHOD OF DELIVERY** Medicinal product subject to restricted medical prescription.

**EOSINOPHILS  
EOSINOPHILS**

**FASENRA®  
NOW REIMBURSED FOR  
YOUR EGPA PATIENTS**

Not an actual patient.



©2024 AstraZeneca. All rights reserved.  
1. Fasenra® Latest SmPC.  
EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis  
NS ID LU-0332 Revision date 10/2024-LB - Local code 1871

**MOVE  
FORWARD WITH  
Fasenra®**  
(benralizumab) Subcutaneous injection 30 mg

**INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie**

Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab\* dans 1 mL. Stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab\* dans 1 mL. \*Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection) en seringue préremplie Solution injectable (injection) en stylo prérempli (Fasenra Pen) Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Asthme Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophilie non contrôlée malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA) Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP).

**4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le benralizumab est indiqué (voir rubrique 'Indications thérapeutiques'). Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra.

**Posologie** Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle de la maladie et du taux des éosinophiles sanguins. **Asthme** La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines par la suite. **GPEA** La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients qui développent des manifestations de GPEA avec mise en jeu du pronostic vital doivent être évalués quant à la nécessité de poursuivre le traitement, car Fasenra n'a pas été étudié dans cette population. **Oubli de dose** En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose. **Sujets âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale et hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme n'ont pas été établies. Les données actuellement limitées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et les données chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont décrites dans les rubriques 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. La sécurité et l'efficacité de Fasenra n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints d'asthme. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de GPEA n'ont pas été établies. **Mode d'administration** Ce médicament est administré par injection sous-cutanée. L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Le profil de sécurité du benralizumab dans l'asthme et la GPEA sont similaires. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement de l'asthme sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement de la GPEA sont les céphalées (17%). Des cas de réaction anaphylactique de sévérité variables ont été rapportés pour le benralizumab. **Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le benralizumab au cours des études cliniques sur l'asthme et la GPEA et par l'expérience acquise depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 1. Tableau des effets indésirables** La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques », <sup>b\*\*</sup> Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Eruption cutanée ». Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. <sup>c</sup> Très fréquent dans l'étude GPEA. <sup>d\*\*\*</sup> Voir « Description d'un effet indésirable particulier ». **Description d'un effet indésirable particulier Réactions au site d'injection** Dans les études contrôlées contre placebo dans l'asthme, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements étaient transitoires. **Tolérance à long terme** Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4) des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasenra. **Population pédiatrique** Les données sont limitées chez les patients pédiatriques. Il y a eu 108 adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études de phase 3 (Etude 1 : n = 53, Etude 2 : n = 55). Parmi ceux-ci, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines, et 22 ont reçu le benralizumab toutes les 4 semaines. Les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) des Etudes 1 et 2 ont poursuivi le traitement par benralizumab dans l'Etude 4 pendant une durée maximale de 108 semaines. La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients pédiatriques (n = 28) présentant un asthme sévère non contrôlé, le profil de tolérance pour les patients âgés de 6 à 11 ans était similaire à celui de la population adulte et adolescente (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé [www.afmps.be](http://www.afmps.be) Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) e-mail : [adr@agg.afmps.be](mailto:adr@agg.afmps.be) **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : [www.quichet.lu/pharmacovigilance](http://www.quichet.lu/pharmacovigilance) **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2024 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. **§** : Liste positive-cns.public.lu

Grand-Duché de Luxembourg		
Spécialité	Prix Public TVA incl.	Remboursement
Fasenra® 30 mg	2.352,19 €	100%

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité** Réaction anaphylactique	Fréquent Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Réaction au site d'injection***	Fréquent

similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. Dans une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique en ouvert, non contrôlée d'une durée de 48 semaines chez un nombre limité de patients pédiatriques (n = 28) présentant un asthme sévère non contrôlé, le profil de tolérance pour les patients âgés de 6 à 11 ans était similaire à celui de la population adulte et adolescente (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé [www.afmps.be](http://www.afmps.be) Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) e-mail : [adr@agg.afmps.be](mailto:adr@agg.afmps.be) **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : [www.quichet.lu/pharmacovigilance](http://www.quichet.lu/pharmacovigilance) **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2024 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. **§** : Liste positive-cns.public.lu

# Sommaire



10

## PÉDIATRIE

Écrans et petite enfance  
Les impacts sur le développement des 0-3 ans



14

## EXPERT MEETING

Actualités dans la LLC:  
le dilemme de la première ligne



18

## CONGRESS

### AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES

- Cancers urologiques: nouveaux espoirs et approches innovantes
- Cancers pulmonaires: néoadjuvant, adjuvant et immunothérapie
- Cancers du sein: standards de soin et nouveaux horizons
- Cancers digestifs: équilibre entre chimio et radiochimiothérapie
- Cancers hépatiques: des stratégies en mutation

### FLASHS DU CONGRÈS

### RENCONTRES

- Interview du Pr A. Awada: les innovations à l'ESMO 2024
- Interview du Dr J. Kerger: le potentiel de l'immunothérapie



39

## SANTÉ SEXUELLE



**Dr Danielle Choucroun**

Vaginisme:  
intersectionnalité du trouble,  
quand l'anatomie dit non

## DYNAMISEZ VOTRE SALLE D'ATTENTE AVEC WASABEE

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

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

### Conditions exclusives: installation offerte

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

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

**Wasabee**  
Health Solution



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

# Sommaire



44



46

## ÉVASION .....

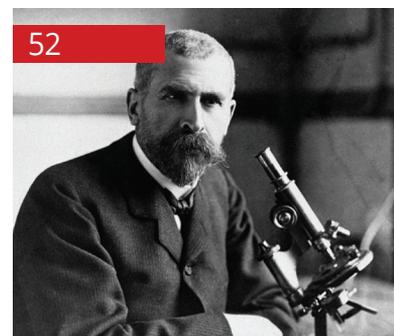
Inoubliable Château de Chenonceau

## SORTIES .....

Florent PEYRE, Songs for Gay Dogs, Lenny Kravitz



48



52

## RECHERCHE .....

ICP4Rare  
Améliorer le parcours de soins des patients atteints de maladies rares

## ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE .....

Roux et son sérum

50

## AGENDA .....

56

## PUBLI-REPORTAGE .....

Traitement symptomatique de l'endométriose à l'aide de la thérapie combinée avec Rélugolix

54

## CARTOON .....

### Votre site web? Votre présence en ligne?

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

Demandez une offre, maintenance incluse, sans mauvaises surprises.



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

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

## Opzelura<sup>®</sup> (ruxolitinib), first and only approved treatment for non-segmental vitiligo\*<sup>1,2</sup>

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

# NOW YOU CAN



Halt depigmentation<sup>1,4</sup>



Induce repigmentation<sup>1,4</sup>



Prevent relapse<sup>1,4</sup>

\*Opzelura<sup>®</sup> 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](mailto:flabeeuw@incyte.com)



1. Opzelura<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 pigmented skin areas up to a maximum of 10% of body surface area (BSA), with a minimum of 8 hours between two applications of ruxolitinib cream. 10% BSA represents an area as large as 10 times the palm of one hand with the 5 fingers. Ruxolitinib cream should be used at the smallest skin area necessary. No more than two tubes of 100 grams a month should be used.

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

**Special populations**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Undesirable effects**

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

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

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

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

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

Article publié en partenariat avec le Centre Hospitalier de Luxembourg et avec la collaboration du Dr Catherine Avaux, pédopsychiatre au sein de l'Unité Petite Enfance du service de pédopsychiatrie du CHL.

# Écrans et petite enfance

## Les impacts sur le développement des 0-3 ans

À l'ère du tout numérique, où les écrans occupent une place centrale dans notre quotidien, une question importante se pose: quel impact ont-ils sur les plus jeunes, et notamment sur les enfants de moins de 3 ans? C'est dans ce contexte que l'Unité Petite Enfance du service de pédopsychiatrie du CHL, représentée par le Dr Catherine Avaux (pédopsychiatre), Margaux Bonte (psychologue) et Delphine Plumier (psychomotricienne), a pris l'initiative d'organiser une conférence intitulée «Écrans et petite enfance: impacts sur le développement des 0-3 ans», dans le cadre de la Semaine de la Santé Mentale. Cet événement a permis de soulever des interrogations majeures sur les conséquences de cette exposition précoce, tout en offrant une réflexion approfondie sur le développement global de l'enfant et les activités ludiques essentielles durant les premières années de sa vie.

«L'enfant n'apprendra jamais aussi bien que dans l'expérience directe avec un adulte.»

**La période 0-3 ans est une étape charnière pour le développement neurologique de l'enfant.**

Dr Catherine Avaux, pédopsychiatre au CHL, explique: «Depuis les années 2000, on sait que **le cerveau se façonne en fonction des expériences vécues et de l'environnement.** L'enfant naît avec un grand nombre de neurones, mais tous ne sont pas encore interconnectés. Ces

connexions débutent pendant la grossesse et se renforcent en fonction des expériences de l'enfant. Certaines connexions se consolident, tandis que celles qui ne sont pas utilisées disparaissent, un phénomène connu sous le nom de "l'élagage synaptique". Cette **plasticité cérébrale**, bien qu'elle perdure tout au long de la vie, est particulièrement active entre le moment où l'enfant est dans le ventre

de sa mère et l'âge de 25 ans. **Cette période est également fragile parce que le tout-petit est entièrement dépendant de son environnement pour comprendre ce qui se passe autour de lui et en lui.**» Concernant les écrans, à cet âge, ils **peuvent entraîner chez l'enfant des connexions neuronales insuffisantes ou anarchiques.**

Dr Avaux: «*Les stimuli numériques activent une petite partie des neurones, au détriment des autres, entraînant ainsi un déséquilibre dans le développement cérébral. Chaque moment passé devant un écran est un moment en moins pour l'enfant d'explorer et de développer d'autres capacités essentielles (langage et communication, mémoire et concentration, motricité fine et globale...).* Sur le plan psychologique, l'enfant, submergé de stimuli sans filtre pour les gérer, met en place des mécanismes de défense pour se protéger. Cela peut entraîner des **troubles du comportement (troubles de l'oralité lors des repas avec écran...)** et de la **régulation émotionnelle (agitation, irritabilité, agressivité...)**. Dans les cas les plus sévères, certains enfants manifestent des comportements qui rappellent l'autisme (**syndrome EPEE**), bien qu'ils ne soient pas diagnostiqués comme autistes. Une exposition excessive peut aussi conduire à une **forme de dépendance liée à la libération de dopamine lors de l'exposition.**»

### Quelles sont les recommandations?

Pour favoriser un neurodéveloppement sain de l'enfant, il est recommandé aux parents de/d':

- Éviter d'exposer les enfants aux écrans avant 3 ans.
- Ne pas laisser la télévision allumée en arrière-plan.
- Éviter les contenus éducatifs sur écran avant 6 ans.
- Prendre conscience de leur propre utilisation des écrans.

Margaux Bonte, psychologue dans le service de pédopsychiatrie du CHL, a

souligné l'importance des interactions sociales, précisant que **«l'enfant n'apprendra jamais aussi bien que dans l'expérience directe avec un adulte».**

### L'impact du jeu sur le développement des nourrissons et des enfants

Avec l'avènement de la psychanalyse, des figures comme Sigmund Freud, Mélanie Klein et Donald Winnicott ont mis en lumière **l'importance du jeu dans le développement psychique**, notamment chez les enfants. Leurs travaux ont également permis d'intégrer le jeu dans les psychothérapies infantiles, en reconnaissant sa **valeur thérapeutique.**

Le jeu est bien plus qu'un simple passe-temps pour les nourrissons et les jeunes enfants. **À travers celui-ci, les enfants explorent, apprennent et interagissent avec le monde qui les entoure**, ce qui leur permet de s'épanouir à plusieurs niveaux:

- développement sensori-moteur;
- développement affectif,
- développement cognitif et intellectuel,
- développement global et construction de soi.

#### De 0 à 2 mois

Au cours des deux premiers mois, le quotidien du bébé est principalement rythmé par ses besoins primaires, avec des temps d'éveil courts. Durant les soins quotidiens, le nourrisson profite de moments ludiques à travers les interactions avec ses parents: échanges de regards, voix apaisantes, chatouilles...

Ces moments lui procurent une sensation de plaisir, et vont permettre de construire **l'accordage affectif**, c'est-à-dire la capacité des parents à être en phase avec les besoins de leur bébé.

Cet accordage est essentiel non seulement pour le bébé, mais aussi pour les parents, car il va permettre de faire connaissance et de créer un lien profond. Pour le nourrisson, ces échanges

ludiques ne se limitent pas au plaisir: Ils offrent également un sentiment d'enveloppement affectif, de sécurité et d'amour. De plus, ils l'aident à explorer son propre corps.

#### À partir de 3-4 mois

À cet âge, le bébé commence à développer ses **compétences visuelles et motrices**. Il est **capable de concentrer son attention sur son environnement**. Pour stimuler cette curiosité, il est intéressant de placer à proximité du bébé des objets variés en termes de couleur, de texture et de bruit, ce qui l'encouragera à les manipuler.

Ces découvertes peuvent se faire même si l'adulte n'est pas en interaction directe avec lui. Il est par ailleurs essentiel de prévoir des **moments de repos pour le bébé**, car ces explorations demandent beaucoup d'énergie et peuvent être fatigantes. Il est également important de lui offrir une **variété de stimuli**.

#### Entre 3 et 6 mois

Les **moments d'interactions** sont de plus en plus dynamiques. Au cours de cette période, le bébé développe en effet sa **capacité à interagir avec une autre personne et à avoir des moments d'attention partagée**.

À partir du 3<sup>e</sup> mois, le bébé montre un très grand intérêt pour les visages humains.

**À partir de 6-7 mois** (période où il commence à fréquenter une crèche ou à être gardé par des membres de la famille): **l'introduction d'un tiers**.

À partir de 6 à 7 mois, l'introduction d'un tiers devient significative dans la vie réelle de l'enfant, et, par conséquent, dans ses jeux. L'attention partagée évolue vers l'attention conjointe, ce qui signifie que le bébé apprend à partager son attention avec une autre personne sur un objet commun.

**Cette capacité d'attention conjointe est un prérequis essentiel pour le développement du langage.** En parallèle, on observe le développement du pointage protodéclaratif, où l'enfant commence à pointer un objet tout en regardant le parent, cherchant ainsi à obtenir son attention et à exprimer son intérêt pour l'objet.

### **À partir de 18 mois: le jeu du faire semblant**

Une fois que le pointage protodéclaratif est bien établi, les jeux de faire semblant commencent à émerger. L'enfant peut alors jouer en présence de personnages imaginaires, ce qui favorise le **développement de son imagination.**

Dans ce type de jeu, il parvient à se décentrer de lui-même et à s'identifier temporairement à d'autres personnes (comme sa maman, son papa ou son institutrice). Ce jeu de faire semblant est un prérequis essentiel à l'apparition du «je» dans le langage, car il contribue à la **construction de la conscience de soi.**

### **Qu'est-ce que jouer entre 0 et 3 ans?**

**Proposer régulièrement des activités ludiques variées et adaptées à l'âge de votre enfant** est essentiel pour son épanouissement et son développement global.

**«Le visage humain est le premier stimulus qui attire l'attention du nourrisson.»**



De gauche à droite : Margaux Bonte (psychologue), Delphine Plumier (psychomotricienne) et Dr Catherine Avaux (pédopsychiatre)

#### **• Les jouets à regarder**

**Le visage humain est le premier stimulus qui attire l'attention du nourrisson.** Il est donc important de favoriser les interactions en face-à-face, surtout durant les deux premiers mois.

**Le jeu Caché-Coucou,** à l'aide d'un foulard ou des mains, est particulièrement bénéfique, car il suscite le plaisir de l'inattendu et du suspense, développe des compétences comme le langage et la mémoire, aide à comprendre la permanence de l'objet (les objets continuent d'exister hors de vue) et favorise les interactions sociales et le partage du jeu. Dans le parc ou le lit, placez des **objets avec des traits épais et nets, des couleurs vives, des éléments brillants, des objets en mouvement.**

#### **• Les jouets à écouter**

Faites écouter au bébé la **voix humaine,** des comptines et chansons, des musiques douces et rythmées, ainsi que les sons du quotidien. En ce qui concerne les activités autour du langage, encouragez-le en nommant les objets ou actions, par exemple «*Où est papa?*», en accentuant les mots-clés avec intonation et gestes, en menant de courtes conversations en face-à-face et en chan-

tant des comptines ou en lisant des livres illustrés.

#### **• Les jouets à toucher**

Cela inclut des activités comme le portage et les massages, ainsi que la manipulation d'objets: à partir de 4 mois, le bébé peut saisir une petite balle et apprendre à tenir et frapper des objets. À 10-11 mois, il pourra remplir et vider des contenants. Privilégiez des objets en plastique pour éviter les blessures et encouragez-le à toucher ses pieds.

#### **• Les jeux psychomoteurs**

Les bébés passent par trois grandes phases: à plat (jusqu'à 6 mois), où l'on encourage les enroulements et la préhension; retourner (à partir de 4-6 mois), où l'on stimule le passage du ventre au dos; et les déplacements, où le bébé apprend à s'asseoir, ramper puis marcher.

#### **• Les jeux sensoriels et d'imitation**

Proposez des expériences sensorielles avec de la peinture, de l'eau (avec précaution), du sable ou de la pâte à modeler. Encouragez les premières imitations avec des poupées, des peluches ou en reproduisant des tâches de la vie quotidienne. ■

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable Vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant) **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient : Antigène F du VRS du sous-groupe A stabilisé en forme préfusion<sup>1,2</sup> 60 microgrammes Antigène F du VRS du sous-groupe B stabilisé en forme préfusion<sup>1,2</sup> 60 microgrammes (Antigènes du VRS) glycoprotéine F stabilisée en forme préfusion<sup>1,2</sup> produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est blanche. Le solvant est un liquide limpide et incolore. **INFORMATIONS CLINIQUES**

**Indications thérapeutiques**

Abrysvo est indiqué pour : La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse. Voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP. L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. **Posologie et mode d'administration**

**Posologie Femmes enceintes**

Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée entre la 24<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). **Personnes âgées de 60 ans et plus** Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité d'Abrysvo chez les enfants (de la naissance à moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles chez les adolescentes enceintes et leurs nourrissons (voir rubrique 5.1 du RCP). **Mode d'administration** Abrysvo doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras. Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments. Pour les instructions concernant la reconstitution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Fertilité, grossesse et allaitement**

**Grossesse**

Les données sur les femmes enceintes (plus de 4 000 expositions) n'indiquent aucune malformation ni aucune toxicité fœtale/néonatale. Les résultats des études effectuées chez l'animal portant sur Abrysvo n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3 du RCP). Dans une étude de phase III (Étude 1), les effets indésirables maternels signalés dans le mois suivant la vaccination étaient similaires dans le groupe Abrysvo (14 %) et dans le groupe placebo (13 %). **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité **Femmes enceintes** Chez les femmes enceintes de 24 à 36 semaines de grossesse, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Dans la majorité des cas, les réactions locales et systémiques chez les mères participantes étaient de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 2 à 3 jours suivant leur apparition. **Personnes âgées de 60 ans et plus** Chez les personnes âgées de 60 ans et plus, l'effet indésirable

le plus fréquemment rapporté était les douleurs au site de vaccination (11 %). Dans la majorité des cas, les réactions ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 1 à 2 jours suivant leur apparition. **Tableau mentionnant les effets indésirables** La sécurité de l'administration d'une dose unique d'Abrysvo à des femmes enceintes de 24 à 36 semaines de grossesse (n = 3 682) et à des personnes âgées de 60 ans et plus (n = 18 575) a été évaluée dans des essais cliniques de phase III. Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories de fréquence suivantes : Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; Très rare (< 1/10 000) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables rapportés sont répertoriés par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de gravité.

Prix public : 179,86 €



# CHAQUE RESPIRATION D'UN NOUVEAU-NÉ COMPTE

Protégez-les contre le VRS dès leur première respiration

Le premier vaccin contre le VRS avec deux indications<sup>1</sup> :

- 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.<sup>2</sup>

Portrait d'acteur  
VRS = virus respiratoire syncytial



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

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

240630 - Septembre 2024

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

# Actualités dans la LLC: le dilemme de la première ligne

Le Dr Stéphane Lepretre (Centre Henri-Becquerel, Rouen) était au Grand-Duché de Luxembourg cet été aux côtés de ses confrères hématologues de la région, afin de partager son expérience concernant la prise en charge en 1<sup>re</sup> ligne des patients porteurs d'une LLC.

Après un rappel des définitions et recommandations relatives au bilan biologique, montrant l'importance des éléments tels que TP53, IGHV et caryotype avant l'instauration d'un traitement de première ligne, le Dr Lepretre a abordé la question fondamentale, à savoir le dilemme entre traitement continu (ibrutinib, acalabrutinib ± obinutuzumab, zanubrutinib) ou traitement de durée fixe (venetoclax-obinutuzumab, ibrutinib-venetoclax). Le défi: comment faire mieux et être moins toxique?

Les algorithmes proposés pour le traitement de première ligne de la LLC (critères IWCLL) articulent les options disponibles en fonction du statut TP53 et du statut IGHV. L'algorithme proposé par Stéphane Lepretre est résumé ci-contre (voir encadré).

## Combinaisons: les acquis récents

### Venetoclax + obinutuzumab

Les **combinaisons venetoclax + obinutuzumab** offrent, versus chlorambucil + obinutuzumab, des profondeurs de réponse très intéressantes<sup>1</sup>. Au total, avec un suivi médian de près de 80 mois, on observe une nette amélioration de la survie sans progression, mais

les résultats à l'analyse multivariée sont moins bons pour les patients TP53 ou avec un statut IGHV non muté.

L'effet secondaire principal est la neutropénie, que l'on arrive toutefois aujourd'hui à gérer et qui ne pose donc pas un problème majeur, mais d'autres effets secondaires préoccupent davan-

tage, notamment les 2<sup>e</sup> cancers (mélanomes, tumeurs solides ou autres tumeurs hématologiques).

## Exemple d'algorithme de traitement de 1<sup>re</sup> ligne

### Pas d'anomalie de TP53 & statut IGHV muté

1. Thérapies ciblées à durée fixe
  1. venetoclax + obinutuzumab
  2. ibrutinib + venetoclax
2. BTKi en continu selon le profil de risque cardiovasculaire
  - ibrutinib, acalabrutinib +/- obinutuzumab, zanubrutinib
3. Immunochimiothérapie
  - FCR si éligible\*

### Pas d'anomalie de TP53 & statut IGHV non muté

- |   |   |
|---|---|
| <p>Thérapies ciblées à durée fixe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• venetoclax + obinutuzumab</li> <li>• ibrutinib + venetoclax</li> </ul> | <p>ou BTKi en continu selon profil de risque cardiovasculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutinib, acalabrutinib +/- obinutuzumab, zanubrutinib</li> </ul> |
|---|---|

### Anomalie de TP53

1. BTKi en continu selon profil de risque cardiovasculaire
  - ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib
2. Si BTKi contre-indiqués
  - venetoclax +/- obinutuzumab

\* Si éligible FCR, il ne faut pas la présence de del 11q, de subset 2 ou de caryotype complexe.



Ses résultats montrent qu'à 2 ans quelque 50% des patients ont pu arrêter le traitement à la suite d'une maladie résiduelle négative. De même, les survies sans progression et la survie globale sont meilleures dans le bras ibrutinib + venetoclax que dans le bras FCR.

En termes de tolérance, enfin, l'étude a montré 31 décès dans la population évaluable pour la tolérance (23 dans le bras FCR, et 8 dans le bras ibrutinib + venetoclax).

### Que retenir de l'association venetoclax + obinutuzumab/ ibrutinib ?

#### Les avantages:

- des niveaux de maladie résiduelle faibles
- une durée fixe, donc une période sans traitement
- peu de mutations BTK en durée fixe
- probablement à favoriser pour les patients IGHV mutés

#### Les inconvénients:

- hospitalisations nécessitées par le venetoclax, avec un suivi à long terme intense
- toxicité cardiovasculaire et hémorragique dans le cas de l'ibrutinib

*À l'heure où nous mettons sous presse, on attend les retours d'expérience de la combinaison acalabrutinib + venetoclax ± obinutuzumab et notamment les résultats de l'étude Amplify.*



L'étude de phase 3 CLL13/GAIA<sup>2</sup> a évalué le **triplet venetoclax + ibrutinib + obinutuzumab** et a montré des résultats très positifs, mais au prix d'une toxicité problématique (neutropénie fébrile, infections, hémorragie, fibrillation auriculaire) par rapport à la combinaison venetoclax + obinutuzumab.

#### Ibrutinib + venetoclax

En ce qui concerne la combinaison **ibrutinib + venetoclax**, l'étude Glow<sup>3</sup>

a permis d'obtenir l'enregistrement de l'association, et, à l'ASH 2023, ont été présentés les résultats de l'intéressante étude Flair<sup>4</sup>.

L'étude Flair a évalué les résultats de l'ibrutinib + venetoclax par rapport à l'immunothérapie FCR en termes de survie sans progression, mais elle a aussi été l'occasion de mieux comprendre les règles d'arrêt pour le bras ibrutinib + venetoclax, s'appuyant sur des évaluations tous les trois mois.

### **BTKi en première ligne: une longueur d'avance pour l'acalabrutinib**

En ce qui concerne les BTK-inhibiteurs, on dispose d'études très intéressantes pour l'ibrutinib, l'acalabrutinib et le za-

nubrutinib. Les résultats de l'**ibrutinib** - molécule de 1<sup>re</sup> génération - sont évidemment excellents, note le Dr Lepretre, mais on déplore trop d'effets «off target» ou des effets sur d'autres protéine-kinases, avec à la clé toxicité cardiovasculaire, éruptions cutanées, diarrhées, arthralgies, etc. Et ce y compris à long terme, avec une toxicité cumulée ou au long cours.

L'arrivée des nouvelles générations de BTK-inhibiteurs, et spécialement de l'acalabrutinib et du zanubrutinib a donné lieu à des études qui ont changé la donne.

Pour ce qui est de l'**acalabrutinib**, l'étude Elevate TN<sup>5</sup> a comparé trois schémas:

- acalabrutinib jusqu'à progression + obinutuzumab x 12 cycles
- acalabrutinib seul jusqu'à progression
- obinutuzumab x 6 cycles + chlorambucil x 6 cycles

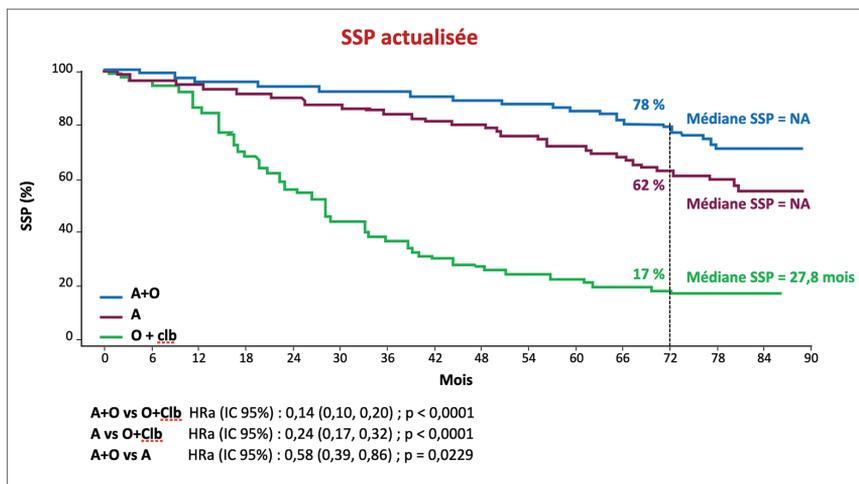
Comme le montre le graphique ci-dessous, l'on observe à 6 ans un gain majeur de survie sans progression chez les patients traités par **acalabrutinib**, un bénéfice qui peut probablement encore être accru par la combinaison avec l'obinutuzumab.

Enfin, cette supériorité de l'acalabrutinib s'observe également indépendamment du statut IGHV ou du statut del(17p) et/ou mutTP53.

Deuxième molécule de seconde génération, le **zanubrutinib** a été évalué par l'étude Sequoia<sup>6</sup>. Le suivi médian est toutefois de moins de 4 ans à ce jour, un recul insuffisant pour tirer des conclusions aussi nettes.

Enfin, il est intéressant de parler des études qui ont comparé les BTKi en situation de rechute, en termes d'événements indésirables.

Ainsi, l'étude Elevate-RR<sup>7</sup> montre le profil plus favorable de l'acalabrutinib



par rapport à l'ibrutinib sur le plan du risque de fibrillation auriculaire et d'hypertension artérielle.

Ce dernier atout ne se retrouve pas dans l'étude Alpine<sup>8</sup>, comparant le zanubrutinib à l'ibrutinib, avec notamment un risque d'hypertension superposable dans les deux groupes. ■

### Les trois éléments à prendre en considération pour le choix d'un traitement sont:

1. **La biologie:** anomalie de la voie TP53, caryotype complexe, statut IGHV?
2. **Le profil du patient et son choix:** profil cardiovasculaire, comorbidités et préférences?
3. **Le profil médicamenteux:** interactions, praticabilité et faisabilité?

## BTKi en continu: pour ou contre ?

### Les avantages:

- option extrêmement pratique, sans hospitalisation
- probablement à favoriser pour les hauts risques (del(17p)/mutTP53), certains IGHV non mutés et les caryotypes complexes

### Les inconvénients:

- traitement continu (mais des essais sont en cours pour tenter l'arrêt des BTKi)
- acquisition possible de mutations
- toxicité cardiovasculaire et hémorragique, avec un distinguo important entre 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération

Dr R. Dehesbaye,  
pour Semper Luxembourg  
d'après la présentation  
du Dr Stéphane Lepretre  
Réunion organisée avec le soutien des  
laboratoires AstraZeneca

### Références:

1. EHA 2023 - Al-Sawaf O, abstract S145.
2. Eichhorst B, et al. ASH 2021. Abstract 71 (Oral) & Fürstenau M, et al.
3. ASH 2021. Abstract 2639 (Poster) ASH 2023, Follows G, abstract 634.
4. P. Hillmen et al., ASH@ 2023, Abs. #631.
5. ASH 2023, Sharman J, abstract 636.
6. Tam, C. S., Giannopoulos, K., Jurczak, W., Šimkovič, M., Shadman, M., Österborg, A.,... & Hillmen, P. (2021). SEQUOIA: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine+ rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Blood*, 138, 396.
7. Byrd et al, ASCO 2021; Byrd et al *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452.
8. Brown, J. R., Eichhorst, B., Hillmen, P., Jurczak, W., Kaźmierczak, M., Lamanna, N.,... & Shadman, M. (2023). Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 388(4), 319-332.

> 80 000 CLL patients treated worldwide<sup>1</sup>



# CONFIDENCE FOR THE LONG TERM

**CALQUENCE**<sup>®</sup>  
acalabrutinib 100 mg tablets

**ESSENTIAL INFORMATION.** ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 'Undesirable effects' for how to report adverse reactions. **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT.** Calquence 100 mg film-coated tablets. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Each film-coated tablet contains 100 mg of acalabrutinib (as acalabrutinib maleate). For the full list of excipients, see section 'List of excipients' of the SmPC. **3. PHARMACEUTICAL FORM.** Film-coated tablet (tablet). Orange, 7.5 x 13 mm, oval, bicomex tablet, debossed with 'ACA 100' on one side and plain on the reverse. **4. CLINICAL PARTICULARS.**

**4.1 Therapeutic indications.** Calquence as monotherapy or in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy. **4.2 Posology and method of administration.** Treatment with this medicinal product should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. **Posology.** The recommended dose is 100 mg acalabrutinib twice daily (equivalent to a total daily dose of 200 mg). Refer to obinutuzumab prescribing information for recommended obinutuzumab dosing information. The dose interval is approximately 12 hours. Treatment with Calquence should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. **Dose adjustments.** **Adverse reactions.** Recommended dose modifications of Calquence for Grade ≥ 3 adverse reactions are provided in Table 1. **Table 1. Recommended dose adjustments for adverse reactions.** **Adverse reaction:** Grade 3 thrombocytopenia with bleeding, Grade 4 thrombocytopenia or Grade 4 neutropenia lasting longer than 7 days, Grade 3 or greater non-haematological toxicities. **Adverse reaction occurrence:** First and second: **Dose modification** (Starting dose = 100mg approximately every 12 hours): Interrupt Calquence. Once toxicity has resolved to Grade 1 or baseline, Calquence may be resumed at 100mg approximately every 12 hours. **Adverse reaction occurrence:** Third: **Dose modification** (Starting dose = 100mg approximately every 12 hours): Interrupt Calquence. Once toxicity has resolved to Grade 1 or baseline, Calquence may be resumed at a reduced frequency of 100mg once daily. **Adverse reaction occurrence:** Fourth: **Dose modification** (Starting dose = 100mg approximately every 12 hours): Discontinue Calquence. \*Adverse reactions graded by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. **Interactions.** Recommendations regarding use of Calquence with CYP3A inhibitors or inducers are provided in Table 2 (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction' of the SmPC). **Table 2. Use with CYP3A inhibitors or inducers.** **CYP3A inhibitors:** Co-administered medicinal product: Strong CYP3A inhibitor. **Recommended Calquence use:** Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for up to seven days), interrupt Calquence. **Co-administered medicinal product:** Moderate CYP3A inhibitor. **Recommended Calquence use:** No dose adjustment. Monitor patients closely for adverse reactions if taking moderate CYP3A inhibitors. **Co-administered medicinal product:** Mild CYP3A inhibitor. **Recommended Calquence use:** No dose adjustment. **CYP3A inducers:** Co-administered medicinal product: Strong CYP3A inducer. **Recommended Calquence use:** Avoid concomitant use. Acalabrutinib tablets can be co-administered with gastric acid reducing agents (proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, antacids), unlike acalabrutinib capsules which show impaired uptake when given with acid reducing agents (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction' of the SmPC). **Reduced dose.** If a patient misses a dose of Calquence by more than 3 hours, the patient should be instructed to take the next dose at its regularly scheduled time. Double dose of Calquence should not be taken to make up for a missed dose. **Special populations.** **Elderly.** No dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥ 65 years) (see section 'Pharmacokinetic properties' of the SmPC). **Renal impairment.** No specific clinical studies have been conducted in patients with renal impairment. Patients with mild or moderate renal impairment were treated in Calquence clinical studies. No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (greater than 30 mL/min creatinine clearance). Hydration should be maintained, and serum creatinine levels monitored periodically. Calquence should be administered to patients with severe renal impairment (< 30mL/min creatinine clearance) only if the benefit outweighs the risk and these patients should be monitored closely for signs of toxicity. There are no data in patients with severe renal impairment or patients on dialysis (see section 'Pharmacokinetic properties' of the SmPC). **Hepatic impairment.** No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A, Child-Pugh B, or total bilirubin between 1.5-3 times the upper limit of normal [ULN] and any AST) (see section 'Pharmacokinetic properties' of the SmPC). **Severe cardiac disease.** Patients with severe cardiovascular disease were excluded from Calquence clinical studies. **Paediatric population.** The safety and efficacy of Calquence in children and adolescents aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. **Method of administration.** Calquence is for oral use. The tablets should be swallowed whole with water at approximately the same time each day, with or without food (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction' of the SmPC). The tablets should not be chewed, crushed, dissolved or divided. **3. Contraindications.** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 'List of excipients' of the SmPC. **4.4 Undesirable effects.** Summary of the safety profile. Of the 1040 patients treated with Calquence monotherapy, the most common (≥ 20%) adverse drug reactions (ADRs) of any grade reported in patients were infection (66.7%), headache (37.8%), diarrhoea (36.7%), bruising (34.1%), musculoskeletal pain (33.1%), nausea (21.7%), fatigue (21.3%), cough (21%) and rash (20.3%). The most commonly reported (≥ 5%) Grade ≥ 3 adverse drug reactions were infection (17.6%), leucopenia (14.2%), neutropenia (14.2%), and anaemia (7.8%). Of the 223 patients treated with Calquence combination therapy, the most common (≥ 20%) ADRs of any grade reported in patients were infection (74%), musculoskeletal pain (44.8%), diarrhoea (43.9%), headache (43%), leucopenia (31.8%), neutropenia (31.8%), cough (30.5%), fatigue (30.5%), arthralgia (26.9%), nausea (26.9%), dizziness (23.8%), and constipation (20.2%). The most commonly reported (≥ 5%) Grade ≥ 3 adverse drug reactions were leucopenia (30%), neutropenia (30%), infection (21.5%), thrombocytopenia (9%) and anaemia (5.8%). **Tabulated list of adverse reactions.** The following adverse drug reactions (ADRs) have been identified in clinical studies with patients receiving Calquence as treatment for haematological malignancies. The median duration of Calquence treatment across the pooled dataset was 26.2 months. Adverse drug reactions are listed according to system organ class (SOC) in MedDRA. Within each system organ class, the adverse drug reactions are sorted by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each ADR is defined as: very common (≥ 1/10; common (> 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 3. Adverse drug reactions\* of patients with haematological malignancies treated with acalabrutinib monotherapy (n=1040) [MedDRA SOC: MedDRA Term: Overall Frequency (all CTCAE grades): Frequency of CTCAE Grade ≥ 3].** **Infections and infestations:** Upper respiratory tract infection: Very common (22%); 0.8%; Sinusitis: Very common (10.7%); 0.3%; Pneumonia: Common (8.7%); 5.1%; Urinary tract infection: Common (6.5%); 1.5%; Nasopharyngitis: Common (7.4%); 0%; Bronchitis: Common (7.6%); 0.3%; Herpes viral infections: Common (5.9%); 0.7%; Aspergillus infections: Uncommon (0.5%); 0.4%; Hepatitis B reactivation: Uncommon (0.1%); 0.1%; **Neoplasms benign, malignant and unspecified: Second Primary Malignancy:** Very common (12.2%); 4.1%; Non-melanoma skin malignancy: Common (6.6%); 0.5%; SPM excluding non-melanoma skin: Common (6.5%); 3.8%. **Blood and lymphatic system disorders:** Neutropenia: Very common (15.7%); 14.2%; Anaemia: Very common (13.8%); 7.8%; Thrombocytopenia: Common (8.9%); 4.8%; Lymphocytosis: Uncommon (0.3%); 0.2%. **Metabolism and nutrition disorders:** Tumour Lysis Syndrome: Uncommon (0.5%); 0.4%. **Nervous system disorders:** Headache: Very common (37.8%); 1.1%; Dizziness: Very common (13.4%); 0.2%. **Cardiac disorders:** Atrial fibrillation/flutter: Common (4.4%); 1.3%. **Vascular disorders:** Bruising: Very common (34.1%); 0%; Contusion: Very common (23.8%); 0%. **Petechiae:** Very common (10.7%); 0%; Echinymosis: Common (6.3%); 0%. Haemorrhage/haematoma: Very common (12.6%); 1.8%; Gastrointestinal haemorrhage: Common (2.3%); 0.6%; Intracranial haemorrhage: Common (1%); 0.5%. **Hypertension:** Common (7.6%); 3.5%. **Epistaxis:** Common (7%); 0.3%. **Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea: Very common (36.7%); 2.6%; Nausea: Very common (21.7%); 1.2%; Constipation: Very common (14.5%); 0.1%; Vomiting: Very common (13.3%); 0.9%; Abdominal pain: Very common (12.5%); 1%. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rash: Very common (20.3%); 0.6%. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Musculoskeletal Pain: Very common (33.1%); 1.5%; Arthralgia: Very common (33.1%); 0.7%. **General disorders and administration site conditions:** Fatigue: Very common (21.3%); 1.7%; Asthenia: Common (5.3%); 0.8%. **Investigations (Findings based on test results):** Haemoglobin decreased: Very common (42.6%); 10.1%; Absolute neutrophil count decreased: Very common (41.8%); 20.7%; Platelets decreased: Very common (31.1%); 6.9%. \*Per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. Includes multiple ADR term. -One case of drug-induced Tumour Lysis Syndrome was observed in acalabrutinib arm in the ASCEND Study. -Represents the incidence of laboratory findings, not of reported adverse events. **Table 4. Adverse drug reactions\* of patients with haematological malignancies treated with acalabrutinib combination therapy (n=223) [MedDRA SOC: MedDRA Term: Overall Frequency (all CTCAE grades): Frequency of CTCAE Grade ≥ 3].** **Infections and infestations:** Upper respiratory tract infection: Very common (21.4%); 1.8%; Sinusitis: Very common (15.2%); 0.4%; Nasopharyngitis: Very common (13.5%); 0.4%; Urinary tract infection: Very common (13%); 0.9%; Pneumonia: Very common (10.8%); 5.4%; Bronchitis: Common (9.9%); 0%; Herpes viral infections: Common (6.7%); 1.3%; Progressive multifocal leukoencephalopathy: Uncommon (0.4%); 0.4%; Hepatitis B reactivation: Uncommon (0.9%); 0.1%; Aspergillus infections: Very rare (0%); 0%. **Neoplasms benign, malignant and unspecified: Second primary malignancy:** Very common (13%); 4.0%; Non-melanoma skin malignancy: Common (7.6%); 0.4%; SPM excluding non-melanoma skin: Common (6.3%); 3.6%. **Blood and lymphatic system disorders:** Neutropenia: Very common (31.8%); 30%; Thrombocytopenia: Very common (13.9%); 9%; Anaemia: Very common (11.7%); 5.8%; Lymphocytosis: Uncommon (0.4%); 0.4%. **Metabolism and nutrition disorders:** Tumour lysis syndrome: Uncommon (1.8%); 1.3%. **Nervous system disorders:** Headache: Very common (43%); 0.9%; Dizziness: Very common (23.8%); 0%. **Cardiac disorders:** Atrial fibrillation/flutter: Common (3.1%); 0.9%. **Vascular disorders:** Bruising: Very common (38.6%); 0%; Contusion: Very common (27.4%); 0%; Petechiae: Very common (11.2%); 0%; Echinymosis: Common (3.3%); 0%. **Haemorrhage/haematoma:** Very common (17.5%); 1.3%; Gastrointestinal haemorrhage: Common (3.6%); 0.9%; Intracranial haemorrhage: Uncommon (0.9%); 0%. **Hypertension:** Very common (13.5%); 3.6%. **Epistaxis:** Common (8.5%); 0%. **Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea: Very common (43.9%); 4.5%; Nausea: Very common (26.9%); 0%; Constipation: Very common (20.2%); 0%; Vomiting: Very common (19.3%); 0.9%; Abdominal pain: Very common (14.8%); 1.3%. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rash: Very common (30.9%); 1.8%. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Musculoskeletal pain: Very common (44.8%); 2.2%; Arthralgia: Very common (26.9%); 1.3%. **General disorders and administration site conditions:** Fatigue: Very common (30.5%); 1.8%; Asthenia: Common (7.6%); 0.4%. **Investigations (Findings based on test results):** Absolute neutrophil count decreased: Very common (47.4%); 25%; Platelets decreased: Very common (46.2%); 10.8%; Haemoglobin decreased: Very common (43.9%); 9%. \*Per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. Includes multiple ADR term. -One case of drug-induced Tumour Lysis Syndrome was observed in the acalabrutinib arm in the ASCEND Study. -Represents the incidence of laboratory findings, not of reported adverse events. **Presented as CTCAE grade values. Description of selected adverse reactions. Discontinuation and dose reduction due to adverse reactions.** Of the 1040 patients treated with Calquence monotherapy, discontinuation due to adverse reactions were reported in 9.3% of the patients. These main adverse reactions included pneumonia, thrombocytopenia and diarrhoea. Dose reductions due to adverse reactions were reported in 4.2% of patients. These main adverse reactions included hepatitis B reactivation, sepsis, and diarrhoea. Of the 223 patients treated with Calquence combination, discontinuation due to adverse reactions were reported in 10.8% of the patients. These main adverse reactions included pneumonia, thrombocytopenia and diarrhoea. Dose reductions due to adverse reactions were reported in 6.7% of patients. These main adverse reactions included neutropenia, diarrhoea and vomiting. **Elderly.** Of the 1,040 patients in clinical studies of Calquence monotherapy, 41% were greater than 65 years and less than 75 years of age and 22% were 75 years of age or older. No clinically relevant differences in safety or efficacy were observed between patients ≥ 65 years and younger. **Reporting of suspected adverse reactions.** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - FAMHP, Department Vigilance, Postbus/Boite Postale 97, 1000 BRUSSELS, Madou. Website: [www.eenijwervingmelden.be/](http://www.eenijwervingmelden.be/) [nl.nofitieren@fedon.be](mailto:nl.nofitieren@fedon.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be) / [dr@afmps.be](mailto:dr@afmps.be). **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy or Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **5. MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Sweden. **6. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S).** EU/120/1479/003, EU/120/1479/004. **7. LEGAL STATUS DELIVERY.** Medicinal product subject to medical prescription. **8. DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 08/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

References: 1. Data on File, REF-236261. AstraZeneca Pharmaceuticals LP.



## Sommaire

## AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES

- **Cancers urologiques**  
Nouveaux espoirs et approches innovantes.. 19
- **Cancers pulmonaires**  
Néoadjuvant, adjuvant et immunothérapie..... 24
- **Cancers du sein**  
Standards de soin et nouveaux horizons..... 28
- **Cancers digestifs**  
Équilibre entre chimio  
et radiochimiothérapie..... 30
- **Cancers hépatiques**  
Des stratégies en mutation..... 32

## FLASHS DU CONGRÈS..... 33

## RENCONTRES

- **Interview du Pr A. Awada**  
Les innovations à l'ESMO 2024..... 34
- **Interview du Dr J. Kerger**  
Le potentiel de l'immunothérapie..... 34



Post  
ESMO  
Belux



## Post-ESMO Belux

# L'immunothérapie, un peu, beaucoup, passionnément...

Près de 33.000 participants ont suivi cette année le congrès de la *European Society for Medical Oncology*, un engouement qui témoigne du dynamisme tous azimuts de la recherche clinique et des succès engrangés. L'immunothérapie continue à gagner des combats en se glissant dans les protocoles en situations néoadjuvantes et adjuvantes, les ctDNA circulants s'affirment de plus en plus comme un marqueur d'efficacité de l'immunothérapie, l'intelligence artificielle est appelée à devenir le partenaire de l'oncologue et non son concurrent, de nouvelles cibles thérapeutiques apparaissent (B7-H3) et, pour couronner le tout, la mortalité par cancer est globalement en diminution à l'inverse de l'incidence. Cette diminution (- 2,1% chez l'homme, - 0,6% chez la femme entre 2011 et 2021) s'explique par des diagnostics plus précoces et des avancées thérapeutiques importantes parmi les cancers les plus fréquents. Les taux de survie à 5 ans les plus élevés concernent aujourd'hui les cancers de la prostate, les mélanomes cutanés, les cancers du sein et le cancer colorectal. En revanche, les cancers du pancréas, de l'œsophage, du foie ou du poumon conservent de mauvais pronostics.

### Et au Luxembourg ?

Dans la réduction de la mortalité par cancer, des progrès significatifs ont été enregistrés selon une étude menée par les Drs Allini Mafra et Claudine Backes,

du groupe d'épidémiologie et de prévention du cancer (EPICAN) du *Department of Precision Health* de *Luxembourg Institute of Health* (LIH). L'analyse porte sur 24000 cas de décès liés au cancer entre 1998 et 2021 extraits du Registre

national des causes de décès. Les résultats montrent que l'ASR global (taux de mortalité standardisés pour l'âge) tous cancers combinés, a diminué de manière constante de 2,1% par an<sup>1</sup>, un chiffre identique à la diminution mondiale. Le

cancer du poumon reste la principale cause de décès par cancer au Luxembourg, en particulier chez les hommes, suivi par le cancer colorectal et le cancer de la prostate. Chez les femmes, le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer, mais le cancer du poumon progresse de façon inquiétante chez les femmes de plus de 59 ans.

### Un appel à l'innovation et à son financement

«Nous constatons des progrès tangibles dans la lutte contre le cancer, grâce aux efforts collectifs des professionnels de santé, des patients, des chercheurs et des stratégies nationales de santé», a déclaré le Dr Backes. «Bien que la diminution des taux

de mortalité par cancer soit prometteuse, il est crucial d'explorer des approches innovantes en matière de prévention, de détection précoce et de traitement, et d'implémenter les résultats sur le terrain pour obtenir des améliorations durables dans la lutte contre le cancer». Pour le Dr Mafra, «la diminution des taux de mortalité par cancer est encourageante, mais nous ne pouvons pas ignorer les défis posés par notre population vieillissante. Ces facteurs nécessiteront des efforts soutenus en matière de santé publique et des interventions politiques pour garantir que nous puissions continuer à réduire la mortalité par cancer au Luxembourg».

Au programme de ce post-ESMO, les cancers urologiques (Pr E. Seront, Cliniques universitaires Saint-Luc - UCL),

gynécologiques et sarcomes (Pr C. Gennigens, CHU de Liège), digestifs (Dr J. Collignon, CHU Liège), les cancers du poumon (Dr B. Colinet, GHDC Charleroi), du sein (Dr C. Duhem, CHL Luxembourg) ainsi qu'un tour d'horizon des approches innovantes par le Pr A. Awada (CHIREC, Bruxelles). ■

**Vous n'étiez pas libre entre le 13 et le 17 septembre? Qu'à cela ne tienne, Semper Luxembourg a suivi pour vous le post-ESMO Belux organisé à l'initiative de la BSMO avec le concours de PharmaConsult.**

#### Référence:

1. Mafra A, et al. Cancer mortality trends in Luxembourg: A 24-year descriptive study (1998-2021). *Cancer Epidemiol.* 2024 Aug 31;93:102648. doi: 10.1016/j.canep.2024.102648.

## CANCERS UROLOGIQUES

# Cancers de la vessie musculo-invasifs

## Le TAR-200 avec immunothérapie offre de nouveaux espoirs

Le TAR-200 est un dispositif implanté dans la vessie qui permet une diffusion d'un principe actif, en l'occurrence la gemcitabine. Il a fait l'objet d'une présentation à l'ESMO 2023 en association avec un anti-PDI, le cétrélimab, dans l'étude SunRise-I avec des résultats prometteurs chez des patients avec des cancers de la vessie non musculo-invasifs à haut risque, non répondeurs au BCG intravésical, inéligibles à une cystectomie totale ou la refusant en raison de sa morbi-mortalité ou de son impact sur la qualité de vie.

Dans le cancer de la vessie musculo-invasif (cT2-T4aN0M0), le standard de soins est la cystectomie radicale avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante (NAC). Mais près de 50% des patients rechutent dans les 2 ans suivant la cystectomie et la survie à 5 ans après chirurgie est de l'ordre de 50%. De plus, la moitié des patients sont inéligibles à la chimiothérapie ou la refusent alors que les taux de pCR passent de 10%-15% avec chirurgie seule à environ 30% en cas de chirurgie + NAC et 31%-39% en cas de chirurgie + NAC + immunothérapie. Dans ce contexte, une association

TAR-200 + anti-PDI permet-elle de se passer de NAC?

### TAR-200 + cétrélimab

L'étude SunRise-4 est une phase 2 randomisée<sup>1</sup> qui a inclus 122 patients pour recevoir le TAR-200 (gemcitabine) + le cétrélimab versus le cétrélimab en monothérapie en situation néoadjuvante, préopératoire chez des patients inéligibles ( $\pm$  40%) ou qui refusent ( $\pm$  60%) le NAC. Trois quarts des patients étaient en stade cT2, un quart en cT3-4a, avec un score ECOG PS de 1 (17% dans le

bras TAR). Pour cette 2<sup>e</sup> analyse intérimaire, le taux de réponse complète pathologique (ypT0N0) est de 42% sous TAR-200 versus 23% sous cétrélimab seul, avec des taux de pOR de 60% versus 36%. Les taux de pCR varient selon le stade avec 48% en stade cT2 et 23% en stade cT3-cT4. Les taux de pCR et de pOR sont de 23% et 35% sous cétrélimab en monothérapie. La tolérance est bonne avec le plus souvent des effets secondaires de grades 1-2 et 12,7% d'arrêts de traitement.

### Une première

L'étude SunRise-4 démontre, pour la première fois, le bénéfice de l'ajout du TAR-200 à un inhibiteur de point de contrôle immunitaire en traitement néoadjuvant du cancer de la vessie musculo-invasif. Il ne manque plus qu'une étude de phase 3 pour pouvoir se passer de chimiothérapie... ■

#### Référence:

1. Necchi A, et al. *ESMO 2024;#LBA84.*

# Un anti-PD1 a-t-il sa place en néoadjuvant/adjuvant?

L'étude de phase 3 NIAGARA<sup>1</sup> a enrôlé 1 063 patients avec un cancer de la vessie musculo-invasif (cT2-T4aN0/1M0) résecable, éligibles pour une chimiothérapie (CT) à base de cisplatine. Ils ont été randomisés entre une CT (cisplatine + gemcitabine) + durvalumab, suivi d'une chirurgie et du durvalumab en adjuvant (bras 1) versus une CT suivie d'une cystectomie radicale (bras 2).

Avec un suivi médian de 42,3 mois, la survie sans événement (critère primaire) est significativement augmentée sous durvalumab (HR = 0,68,  $p < 0,0001$ ) avec une médiane non atteinte vs 46,1 mois. Le bénéfice est indépendant du stade et du taux de PD-L1. Le taux de

réponse complète pathologique est aussi meilleur sous durvalumab de même que la survie globale (HR = 0,75). L'ajout de l'immunothérapie ne retarde pas la chirurgie. Les effets secondaires sont, comme attendu, avec 69% de grades 3-4 dans le bras 1 versus 68% dans le bras 2.

## Un probable standard de traitement

Ces données font du durvalumab un probable standard de traitement dans ce type de cancer à la condition que les patients soient éligibles au cisplatine. Il reste des questions ouvertes: a-t-on réellement besoin d'une immunothérapie adjuvante par exemple chez les patients qui sont en réponse pathologique complète?

Quelle serait la place des ctDNA pour décider d'une immunothérapie adjuvante? Une réponse pathologique complète n'est pas le meilleur critère et une résection tumorale pourrait très bien suffire chez certains patients. ■

### Référence:

1. Powles TB, et al. ESMO 2024; #LBA5.

## Cancers de la prostate métastatiques hormono-sensibles

### Une place pour le lutétium <sup>177</sup>-PSMA-617?

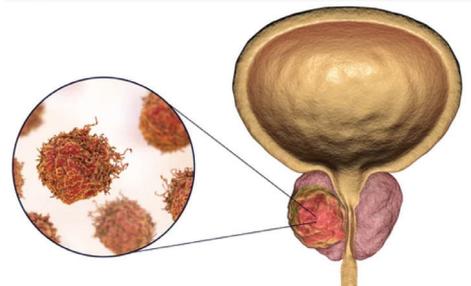
Dans les cancers de la prostate métastatiques hormono-sensibles (CPHSm), le docétaxel est associé à un inhibiteur des récepteurs aux androgènes et à la privation androgénique. Le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, une radiothérapie interne vectorisée, est indiqué dans les formes hormono-résistantes le plus souvent après une chimiothérapie ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

Dans l'étude VISION, le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 associé au traitement standard améliore significativement la survie sans progression radiologique et la survie globale chez les patients avec un CPHRm TEP+ au PSMA. La proportion de patients avec une baisse > 50% du PSA est plus élevée avec le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 qu'avec le SOC seul. Que peut le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + docétaxel chez des patients avec un CPHSm de novo de haut volume?

### Cibler autrement l'hétérogénéité tumorale

L'étude de phase 2 UpFrontPSMA<sup>1,2</sup> répond à la question en comparant le

docétaxel ajouté 6 semaines après le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 versus le docétaxel seul (Standard-of-Care) chez 130 patients en situation métastatique avec un haut volume (> 4 métastases osseuses et/ou des métastases viscérales). Le taux de patients avec un PSA indétectable ( $\leq 0,2$  ng/mL) à 48 semaines (critère primaire) passe de 16% à 41% avec le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (HR = 3,88,  $p = 0,002$ ). Pour la rPFS (radio-graphic Progression Free Survival), la médiane n'est pas atteinte avec le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 versus 22 mois avec le docétaxel (HR = 0,58). Les données concernant la survie globale ne sont pas encore disponibles. Le fait d'ajouter le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 au docétaxel n'augmente pas le risque



d'effets secondaires de grades 3-4 reliés au traitement (29% vs 27% sous docétaxel). La limitation de l'étude est que le bras de contrôle docétaxel seul n'est pas celui qu'on utilise aujourd'hui en pratique clinique. Même s'il eut été préférable d'associer le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 à un inhibiteur de PARP, les résultats sont intéressants, car ils montrent pour la première fois qu'intervenir par un autre mécanisme d'action augmente la proportion de patients avec un PSA indétectable, ce qui ouvre la voie à des études de phase 3. ■

### Références:

1. Azad A, et al. ESMO 2024; #LBA66.  
2. Azad A, et al. Lancet Oncol 2024 Oct;25(10):1267-1276. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00440-6.

# DAFALGAN® FORTE & DAFALGAN® INSTANT FORTE

## La référence contre la douleur et la fièvre

Une gamme complète adaptée à tous

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

R Remboursé à 80%

Source: site du CNS

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



### COMPRIMÉ EFFERVESENT



20 MIN<sup>2</sup>

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



### COMPRIMÉ SEC



45 MIN<sup>2</sup>

Développé pour une prise facile  
Comprimé fin et pelliculé



### GRANULÉS EN SACHET



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

Nouveau goût fruits rouges  
Prise sans eau  
Facile à emporter

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés / DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contiennent 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 contiennent 1000 mg de paracétamol. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet Paracétamol 1000 mg par sachet Excipients à effet notoire : un sachet contient 27 mg de benzoate de sodium (E211) et traces d'alcool benzyle. **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 INDICUÉ CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS **pesant 50 kg ou plus** (âgés de plus de 15 ans). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés **Posologie** Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. **Adultes et adolescents à partir de 50 kg :** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients. La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 4 à 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures. La dose maximale est de 1 g par prise et de 4 g par jour. **L'administration de 4 g de paracétamol par jour devrait être limitée à 4 semaines.** Pour un traitement de plus longue durée, la posologie journalière sera limitée à 3 g par jour. **Recommandation posologique :** Adultes et adolescents à partir de 50 kg : **Médicament :** DAFALGAN Forte 1g ; **Posologie :** 1 comprimé ; **Intervalle entre deux prises :** 4 à 6 heures ; **Dose journalière maximale :** 3 g paracétamol (3 comprimés). Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical. **Population pédiatrique :** DAFALGAN FORTE 1 g n'est pas recommandé chez les patients pesant moins de 50 kg. **Insuffisance rénale :** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et comprimés pelliculés ne conviennent pas pour les patients présentant une insuffisance rénale, si une diminution de la dose est nécessaire. D'autres dosages pharmaceutiques qui conviennent mieux doivent être utilisés. **Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique :** Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour dans les situations suivantes : Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée), Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique), Alcoolisme chronique. Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures, Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique), Déshydratation. **Population gériatrique :** Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés. **Mode d'administration** Voie orale. Comprimés effervescents : Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. Comprimés : Prendre les comprimés avec un verre d'eau sans les croquer. En cas de problèmes de déglutition les comprimés pelliculés DAFALGAN FORTE 1 g peuvent être cassés en deux pour faciliter la prise. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet **Posologie** La plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. **DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet Poids** (âge approximatif) : ≥ 50 kg (> 15 ans), **Dose maximale par administration :** 1000 mg de Paracétamol (1 sachet), **Intervalle d'administration :** 4 heures minimum. Dose journalière maximale : 3000 mg de paracétamol par jour (3 sachets). La posologie usuelle quotidienne est de 3000 mg de paracétamol par jour, soit 3 sachets. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la **posologie maximale** peut être augmentée jusqu'à **4000 mg** par jour, soit **4 sachets** par jour. **Attention :** Cette présentation contient **1000 mg (1g) de paracétamol par sachet : ne pas prendre 2 sachets à la fois. Prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription. Populations spéciales** La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée sans dépasser les doses maximales recommandées (60 mg/kg/jour, soit 3000 mg/jour) dans les situations suivantes : adultes de moins de 50 kg, malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), déshydratation. **Patients plus âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Cependant, il convient de prendre en compte les facteurs de risque concomitants, dont certains sont plus fréquents chez les personnes âgées, et qui nécessitent un ajustement de la posologie. **Insuffisance rénale** Chez les patients présentant une insuffisance rénale, sauf avis médical contraire, l'intervalle minimum entre deux administrations doit être modifié et la dose quotidienne maximale doit être réduite selon le schéma suivant. **Clairence de la créatinine** 10-50 mL/min : **Intervalle d'administration** 6 heures **Dose quotidienne maximale** 3000 mg (3 g) /jour ; **Clairence de la créatinine** <10 mL/min : **Intervalle d'administration** 8 heures. Dose quotidienne maximale 2000 mg (2 g) /jour. **Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique** La dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour dans les situations suivantes : Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée), Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique), Alcoolisme chronique. La consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité du paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux doses doit être d'au moins 8 heures. **Mode d'administration** Voie orale uniquement. Les granulés doivent être pris directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau. Ne pas mâcher les granulés. **CONTRE-INDICATIONS** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients ; DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ; DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contiennent de l'aspartame (E 951), qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie. DAFALGAN Instant Forte fruits rouges 1 g, granulés en sachet Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; Insuffisance hépatocellulaire sévère. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100), rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000), très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés **Classes de système d'organe Affections hématologiques et du système lymphatique** Très rare : Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose ; fréquence indéterminée : Anémie. **Affections du système immunitaire** Rare : Réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement ; Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique. **Affections du système nerveux** Rare : Mal de tête. **Affections gastro-intestinales** Rare : Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation. Affections hépatobiliaires Rare : Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère ; Très rare : Hépatotoxicité ; fréquence indéterminée : Hépatite, enzyme hépatique augmentée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare : Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-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 d'organe Affections hématologiques et du système lymphatique** Très rare : Thrombocytopénie, leucopénie, Neutropénie. **Affections du système immunitaire** Rare : Hypersensibilité<sup>1</sup> ; fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique (dont hypotension)<sup>1</sup>, Choc anaphylactique<sup>1</sup>, Angioedème (oedème de Quincke)<sup>1</sup>. **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales** Fréquence indéterminée : Bronchospasme. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très rare : Acidose métabolique à ton anionique élevé, lorsque la flucloxacilline est associée au paracétamol<sup>2</sup>. **Affections gastro-intestinales** Rare : Douleur abdominale, Diarrhée. **Affections hépatobiliaires** Fréquence indéterminée : Augmentation des enzymes hépatiques. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare : Rash<sup>3</sup>, Purpura<sup>3</sup>, Urticaire<sup>3</sup>, Erythème<sup>3</sup> ; Très rare : Réactions cutanées graves<sup>3</sup> ; fréquence indéterminée : Eruption médicamenteuse fixe<sup>3</sup>. La survenue de ces effets impose l'arrêt permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. <sup>3</sup>Expérience après commercialisation : généralement en présence de facteurs de risque. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA, 3 rue Joseph Monier, 92500 Rueil-Malmaison, France. **Représentant local :** UPSA Belgium SA/NV, Boulevard Louis Schmidlaan 87, 1040 Etterbeek, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents :** 2004088358. DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : 2004090031. DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets : 2022030068. **MODE DE DÉLIVRANCE** Délivrance libre. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents / DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés / DAFALGAN INSTANT FORTE fruits rouges 1 g, granulés en sachets : 02/2024.

Matériel uniquement destiné aux HCPs.

BE23H163-1025 Déc 2023

1. Ou un comprimé à avaler de la gamme. 2. Délai moyen de perception de l'effet. 3. Pic plasmatique maximal.

<sup>4</sup>Se référer au RCP du produit concerné.

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



UPSA votre partenaire de confiance



# Quel bénéfice pour le doublet darolutamide sans docétaxel?

Le traitement du CPHSm comporte un doublet privation androgénique plus un antagoniste des récepteurs des androgènes (ARPI). En parallèle, un triplet peut être proposé chez des patients bien sélectionnés comportant la privation androgénique-docétaxel + un ARPI (darolutamide) particulièrement dans les formes métastatiques de haut volume. Dans ce contexte, il restait une association non investiguée comportant le darolutamide sans docétaxel.

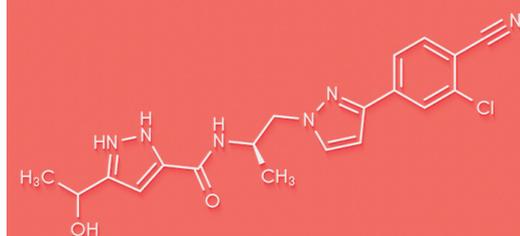
## Un ARPI + ADT vs ADT seul

L'étude ARANOTE, une phase III randomisée<sup>1</sup> robuste par son design, compare la privation androgénique (ADT) + darolutamide (DAR) versus ADT seul chez 669 patients avec un diagnostic de CPHSm (âge médian de 70 ans) et un haut volume (71%).

Avec un suivi médian de 25,3 mois, la survie sans progression radiologique (critère primaire) est rencontrée avec un HR de 0,54 hautement significatif, soit une diminution de 46% du risque de progression avec des médianes non atteintes sous DAR versus 25 mois sous

placebo ( $p < 0,0001$ ). La réduction du risque atteint 40% dans le sous-groupe de patients avec un haut volume et 70% chez les patients avec un bas volume. Les objectifs secondaires sont également rencontrés avec un allongement du délai avant la survenue d'une résistance, un allongement du temps jusqu'à progression biologique (HR = 0,31), une proportion plus élevée de patients avec un PSA  $\leq 2$  ng/mL (62,4% vs 18,5% sous ADT seul).

Mais il reste un point d'interrogation pour la survie globale qui, à l'analyse intérimaire, montre seulement une tendance à une amélioration statisti-



darolutamide

quement non significative. La tolérance est bonne avec une incidence des effets secondaires de grades 3-4 qui est comparable entre les deux groupes.

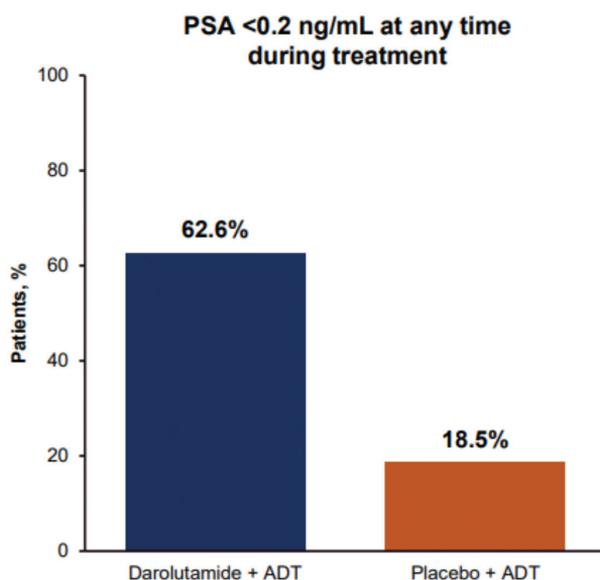
## Difficile de conclure

La conclusion est qu'il est difficile de conclure. L'absence de données matures sur la survie globale pénalise le DAR considérant que les trois autres médicaments de la classe avaient déjà une survie globale significativement allongée à l'analyse intérimaire (enzalutamide, apalutamide, abiraterone).

Mais pour le Dr Séron, «le DAR reste un bon médicament par ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, avec moins de franchissement de la barrière hématoencéphalique et moins d'interactions médicamenteuses. Il peut faire partie de l'arsenal thérapeutique, mais il faudra attendre une durée de suivi plus importante».

Le résultat est à mettre en perspective avec les données de l'étude ARASENS où le DAR + ADT + docétaxel améliore la survie globale vs ADT + docétaxel avec une incidence des effets secondaires similaire dans les 2 groupes. ■

Référence:  
1. Saad F, et al. ESMO 2024;#LBA68.





## CANCERS PULMONAIRES

# Cancers bronchiques non à petites cellules résecables Le nivolumab en périopératoire et après?

L'étude CheckMate 77-T<sup>1</sup> s'inscrit dans le suivi de l'étude CheckMate 816 qui a évalué l'intérêt de l'ajout d'un anti-PD1 à la chimiothérapie (CT) dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) résecables de stades IB à IIIA avec pour critères la survie sans événement (SSE) et le taux de réponse pathologique complète (pCR). CheckMate 77-T ressemble à la phase préopératoire avec le nivolumab + 4 cycles de CT à base de platine versus placebo, suivi d'une chirurgie dans les 6 semaines de la dernière cure, suivi dans les 3 mois de nivolumab (NIVO) en adjuvant pendant 1 an.

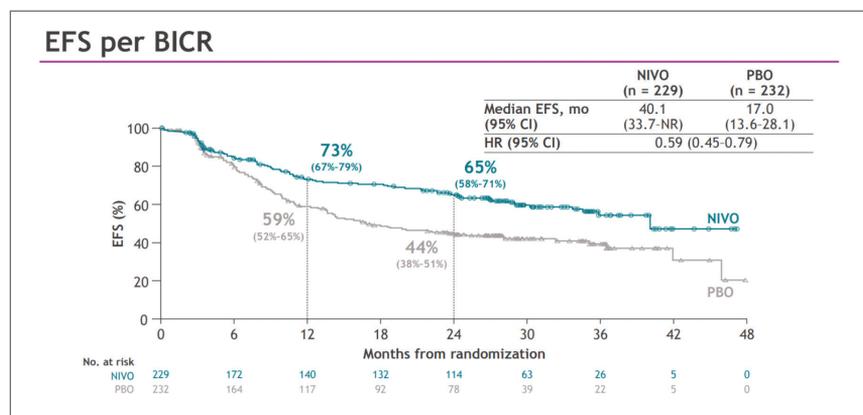
Les patients devaient avoir un cancer résecable de stade IIA (>4 cm) -IIIB (N2), sans mutations EGFR ou translocations ALK connues. Avec un suivi médian de 33,3 mois, la SSE médiane en néoadjuvant est de 40,1 mois sous NIVO vs 17 mois sous placebo (HR = 0,59), avec 65% de patients vivants sans événement à 24 mois versus 44% sous placebo en revue centralisée. Le bénéfice s'observe indépendamment du statut pCR considérant que l'obtention d'une pCR est toujours préférable. Une clairance des ctDNA

s'observe chez 66% des patients sous NIVO vs 38% sous placebo. Une pCR est obtenue chez les 50% de patients qui ont eu une clairance des ctDNA sous NIVO vs 0% sans clairance. Les effets secondaires de grades 3-4 sont proches (48% vs 46%) chez les patients avec une pCR. Le concept de néoadjuvant est intéressant, car il cible précocement les micrométastases et réduit la charge tumorale, ce qui facilite la résection et son étendue. Il ouvre aussi la porte à une désescalade en postopératoire en cas de

bonne réponse en se basant sur la pCR ou les ctDNA circulants.

### Mais il est difficile de statuer en adjuvant

Pour le Pr Colinet (GHDC), ce n'est pas évident de définir une attitude en situation adjuvante. La présence de ctDNA péjore le pronostic, mais a contrario, une clairance des ctDNA augmente la probabilité d'avoir une pCR et une SSE allongée (50% des patients ont une clairance sans pCR). C'est ce qu'on observe aussi dans l'étude AEGEAN où l'association d'une clairance des ctDNA et d'une pCR prédit une meilleure SSE (HR = 0,35). Ces 2 critères contribuent à la décision de consolider en adjuvant, mais on ignore quels sont leurs poids respectifs. Un point concerne la technique de mesure des ctDNA différente selon les laboratoires avec des sensibilités et des spécificités différentes qui compliquent l'interprétation sans compter un délai de réponse de plusieurs mois... ■



### Que retenir?

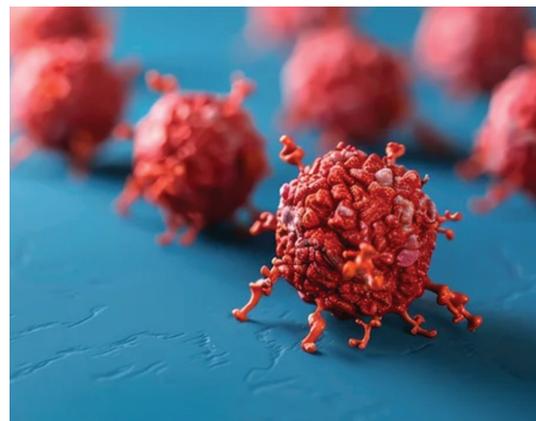
- Les données actualisées confirment le bénéfice du NIVO en termes de SSE (HR = 0,59).
- Le bénéfice est indépendant de la pCR.
- La clairance des ctDNA est meilleure sous NIVO en néoadjuvant.
- La place de l'immunothérapie en adjuvant est débattue.

Référence:  
1. Pulla MP, et al. ESMO 2024;#LBA50.

# Cancer bronchique à petites cellules

## L'immunothérapie fait son entrée par la grande porte

Depuis plusieurs décennies, aucun progrès significatif n'avait été réalisé dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de mauvais pronostic. Une première analyse de l'étude ADRIATIC présentée à l'ASCO 2024 avait montré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression avec le durvalumab en consolidation après une radiochimiothérapie concomitante avec ou sans irradiation cérébrale prophylactique (ICP). Aujourd'hui, de nouvelles données sont présentées sur l'efficacité en fonction du traitement d'induction et d'une ICP.



### L'effet d'une RT bifractionnée et d'une ICP

L'étude ADRIATIC<sup>1</sup> a inclus 730 patients répartis en 3 bras, durvalumab (n = 264), durvalumab (DUR) + trémélimumab (n = 200) ou un placebo (n = 266), chez des patients avec un CBPC de stade limité sans progression après une chimioradiothérapie concomitante (CRTc).

La radiothérapie (RT) pouvait être administrée 1x/j (30/70 patients en ITT) ou 2x/j (26/74 patients en ITT), la chimiothérapie comportait 3 ou 4 cycles à base de platine + étoposide, avec ou sans ICP.

Les résultats montrent que la survie globale à 3 ans et la survie sans progression médiane sont améliorées sous DUR et plus dans le sous-groupe RT 2x/j et dans le sous-groupe ICP+.

Les survies sont aussi meilleures dans le bras DUR dans le sous-groupe carboPt comparé au cisPt.

Sur le plan de la tolérance, l'incidence des effets secondaires de grades 3-4 liés au traitement est plus faible sous DUR (18,8% versus 22,8% sous placebo) dans le sous-groupe RT 2x/j. L'incidence est comparable pour les autres sous-groupes (cisPt/carboPt, ICP+/-).

### Deux sous-groupes intéressants

L'ajout du DUR en traitement de consolidation après CRTc allonge la survie globale et la PFS avec un bénéfice plus important chez les patients qui ont reçu une radiothérapie bifractionnée ou une ICP. Ce schéma peut devenir un nouveau standard dans ces CBPC en stade limité. ■

#### Référence:

1. Senan S, et al. ESMO, 2024;#LBA81.

**VERTEX**

**SCIENTIFIC INNOVATION**

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

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

# CBNPC avancé/métastatique EGFR muté en progression

## De nouvelles perspectives pour un anticorps bispécifique?



Une progression sous un TKI en monothérapie (osimertinib) est quasi inéluctable. Que peut-on proposer à ces patients? C'est la question à laquelle a voulu répondre l'étude MARIPOSA-2 présentée dans une première analyse à l'ASCO qui avait montré le bénéfice d'un anticorps bispécifique anti-EGFR et anti-MET (amivantamab). Avec un suivi médian de 8,7 mois, la survie sans progression était significativement améliorée (HR = 0,48) et la survie globale montrait une tendance (HR = 0,77). Aujourd'hui, c'est la deuxième analyse intérimaire qui est présentée à l'ESMO avec un suivi médian de 18,1 mois et un focus spécial sur la survie globale dans l'espoir d'une significativité.

### L'allongement de la survie globale reste une tendance

Pour rappel, l'étude comportait 3 bras: l'amivantamab (AMI) plus une chimiothérapie (CT) à base de carboplatine-pemetrexed versus une CT seule et un bras AMI + lazertinib - CT chez des patients avec un CBNPC avancé ou métastatique EGFR muté en progression sous ou après osimertinib. Aujourd'hui, ce sont les données des 2 premiers bras qui sont présentées avec un suivi qui atteint 18,1 mois.

L'allongement de la survie globale reste numériquement plus important dans le bras AMI-chimiothérapie avec 17,7 mois versus 15,3 mois (HR = 0,73, p = 0,039) sans atteindre la significativité.

On note aussi plus de patients qui survivent à 18 mois (50% vs 40%), et ce bénéfice est observé dans tous les sous-groupes considérés. La PFS (critère primaire) reste significativement allongée avec 16 mois versus 11,6 mois (HR = 0,64). Le temps jusqu'à l'arrêt du traitement est 2x plus long sous AMI

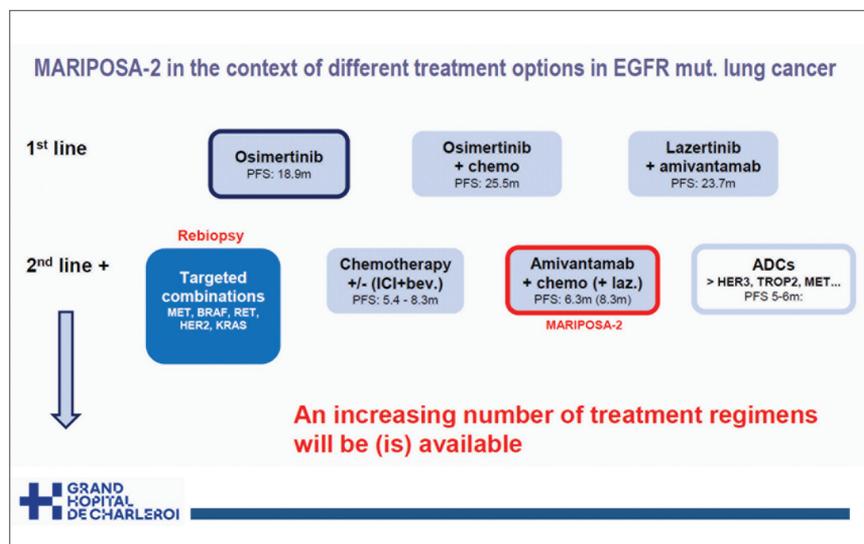
(10,4 mois vs 4,5 mois sous CT) avec 5x plus de patients qui restent sous traitement comparé à la CT. Moins de patients sont en progression sous AMI (68% vs 83%).

### À remettre dans le contexte

Cette 2<sup>e</sup> analyse confirme le bénéfice observé dans la première si ce n'est pour la survie globale qui ne montre toujours qu'une tendance dans l'attente de l'analyse finale.

Ces bons résultats s'obtiennent en raison du caractère multicible de l'AMI qui agit sur le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et le facteur de transition mésenchymato-épithéliale (MET).

Pour le Pr Colinet, il faut remettre ces données en perspectives avec les autres traitements disponibles en Belgique en 1<sup>re</sup> et en 2<sup>e</sup> ligne. ■



Référence:  
1. Popat S, et al. ESMO, 2024;#LBA54.

# THERE'S SURVIVING

THERE'S



# AND THEN THERE'S LIVING

Description	CNK-code	Packaging	Ex-factory price (excl. VAT) EUR
Nubeqa® 300 mg film-coated tablets	4254-942	1 * 112 film-coated tablets	€ 2,926

## NUBEQA® / DAROLUTAMIDE REIMBURSED FOR BOTH nmCRPC AND mHSPC<sup>1</sup>

### NUBEQA combination\* enables early treatment intensification to maximize outcomes for your mHSPC patient<sup>1</sup>

### Survival without compromise:<sup>1-3</sup> NUBEQA helps you live for what you love

NUBEQA is indicated for the treatment of adult men with:<sup>1</sup>

- non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease
- metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with ADT and docetaxel

Contact: BNLoncology@bayer.com

\* NUBEQA combination = ADT + NUBEQA + docetaxel 6 injections

**References:** 1. SmPC NUBEQA (darolutamide) 51368 Leverkusen Bayer Germany Bayer AG 05/2024 2. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386(12):1132-1142 3. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2020;383(11):1040-1049 **Date of latest revision:** 16/10/2024 - PP-NUB-BE-0147-2

Learn more >



▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** NUBEQA 300 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each film-coated tablet contains 300 mg of darolutamide. **Excipient with known effect:** Each film-coated tablet contains 186 mg of lactose monohydrate. **PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet (tablet). White to off-white, oval tablets with a length of 16 mm and a width of 8 mm, marked with "300" on one side, and "BAYER" on the other side. **CLINICAL PARTICULARS Therapeutic indications:** NUBEQA is indicated for the treatment of adult men with

- non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease.
- metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel and androgen deprivation therapy.

**Posology and method of administration:** Treatment should be initiated and supervised by a specialist physician experienced in treatment of prostate cancer. **Posology:** The recommended dose is 600 mg darolutamide (two tablets of 300 mg) taken twice daily, equivalent to a total daily dose of 1200 mg. Darolutamide should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated. **metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC):** mHSPC patients should start darolutamide in combination with docetaxel. The first 6 cycles of docetaxel should be administered within 6 weeks after the start of darolutamide treatment. The recommendation in the product information of docetaxel should be followed. Treatment with darolutamide should be continued until disease progression or unacceptable toxicity even if a cycle of docetaxel is delayed, interrupted, or discontinued. **Missed dose:** If a dose is missed, the dose should be taken as soon as the patient remembers prior to the next scheduled dose. The patient should not take two doses together to make up for a missed dose. **Dose modification:** If a patient experiences a ≥ Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction related to darolutamide (see section "Undesirable effects"), dosing should be withheld or reduced to 300 mg twice daily until symptoms improve. Treatment may then be resumed at a dose of 600 mg twice daily. Dose reduction below 300 mg twice daily is not recommended, because efficacy has not been established. **Special populations: Elderly:** No dose adjustment is necessary in elderly patients. **Renal impairment:** No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment. For patients with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) not receiving haemodialysis, the recommended starting dose is 300 mg twice daily. **Hepatic impairment:** No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment. The available data on darolutamide pharmacokinetics in moderate hepatic impairment is limited. Darolutamide has not been studied in patients with severe hepatic impairment. For patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh Classes B and C), the recommended starting dose is 300 mg twice daily. **Paediatric population:** There is no relevant use of darolutamide in the paediatric population. **Method of administration:** NUBEQA is for oral use. The tablets should be taken whole with food.

**Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Women who are or may become pregnant. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently observed adverse reactions in patients with

- nmCRPC receiving darolutamide are fatigue/aesthetic conditions (15.8%)
  - mHSPC receiving darolutamide in combination with docetaxel are rash (16.6%) and hypertension (13.8%).
- For additional safety information when darolutamide is administered in combination, refer to the product information of the individual medicinal products. **Tabulated list of adverse reactions:** The adverse reactions observed in patients with nmCRPC treated with darolutamide are listed in Table 1. The adverse reactions observed in patients with mHSPC treated with darolutamide in combination with docetaxel are listed in Table 2. Adverse reactions are classified

according to System Organ Class. They are grouped according to their frequencies. Frequency groups are defined by the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 1: Adverse reactions reported in the ARAMIS study<sup>a</sup>**

System organ class (MedDRA)	Very common	Common
Cardiac disorders		Ischaemic heart disease <sup>b</sup> Heart failure <sup>c</sup> Rash <sup>d</sup>
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pain in extremity Musculoskeletal pain Fractures
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
General disorders and administration site conditions	Fatigue/aesthetic conditions <sup>e</sup>	
Investigations <sup>f</sup>	Neutrophil count decreased Blood bilirubin increased AST increased	

<sup>a</sup> The median duration of exposure was 14.8 months (range: 0.0 to 44.3 months) in patients treated with darolutamide and 11.0 months (range: 0.1 to 40.5 months) in patients treated with placebo. <sup>b</sup> Includes arteriosclerosis coronary artery, coronary artery disease, coronary artery occlusion, coronary artery stenosis, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, angina pectoris, angina unstable, myocardial infarction, myocardial ischaemia. <sup>c</sup> Includes cardiac failure, cardiac failure acute, cardiac failure chronic, cardiac failure congestive, cardiogenic shock. <sup>d</sup> Includes rash, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pustular, erythema, dermatitis. <sup>e</sup> Includes fatigue and asthenia, lethargy and malaise. <sup>f</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. The incidence is based on values reported as laboratory abnormalities.

**Table 2: Adverse reactions reported in mHSPC patients treated with darolutamide in combination with docetaxel in the ARASENS study<sup>a,b</sup>**

System organ class (MedDRA)	Very common	Common
Vascular disorders	Hypertension <sup>c</sup>	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash <sup>d,e</sup>	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Fractures
Reproductive system and breast disorders		Gynaecomastia
Investigations <sup>f</sup>	Neutrophil count decreased Blood bilirubin increased ALT increased AST increased	

<sup>a</sup> The median duration of exposure was 41.0 months (range: 0.1 to 56.5 months) in patients treated with darolutamide+docetaxel and 16.7 months (range: 0.3 to 55.8 months) in patients treated with placebo+docetaxel. <sup>b</sup> Adverse reactions incidences may not be attributable to darolutamide alone but may contain con-

tributions from other medicinal products used in combination.

<sup>c</sup> Includes hypertension, blood pressure increased, hypertensive emergency. <sup>d</sup> Includes rash, drug eruption, rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, erythema, dermatitis. <sup>e</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. The incidence was highest during the first 6 months of treatment. <sup>f</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. The incidence is based on values reported as laboratory abnormalities. **Description of selected adverse reactions:** Liver function tests: Cases of idiosyncratic drug-induced liver injury with grade 3 and 4 increases in alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) to ≥ 5 and ≥ 20 x upper limit of normal (ULN) have been reported with darolutamide treatment including increased transaminases along with simultaneous increase in total bilirubin to ≥ 2 x ULN. Time to onset ranged from 1 month to 12 months after initiation of darolutamide. In many cases the ALT and AST elevations were reversible upon darolutamide discontinuation. **non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC):** Fatigue/aesthetic conditions were reported in 15.8% of patients treated with darolutamide and in 11.4% of patients treated with placebo. Events with worst grade of 3 were reported in 0.6% of patients treated with darolutamide and in 1.1% of patients treated with placebo. Fatigue (not including asthenia, lethargy or malaise) occurred in the majority of patients (12.1% of patients treated with darolutamide and 8.7% of patients treated with placebo). Fractures: Fractures occurred in 4.2% of patients treated with darolutamide and in 3.6% of patients treated with placebo. **Ischaemic heart disease and heart failure:** Ischaemic heart disease occurred in 3.2% of patients treated with darolutamide and in 2.5% of patients treated with placebo. Grade 5 events occurred in 0.3% of patients treated with darolutamide and 0.2% of patients treated with placebo. Heart failure occurred in 1.9% of patients treated with darolutamide and in 0.9% of patients treated with placebo. **Neutrophil count decreased:** Neutrophil count decreased was reported as a laboratory abnormality in 19.6% of patients treated with darolutamide and in 9.4% of patients treated with placebo. The median time to nadir was 256 days. The laboratory tests abnormalities manifested predominantly as grade 1 or 2 intensity. Neutrophil count decreased of grade 3 and 4 was reported in 3.5% and 0.5% of patients, respectively. Only one patient permanently discontinued darolutamide due to neutropenia. Neutropenia was either transient or reversible (88% of patients) and were not associated with any clinically relevant signs or symptoms. **Blood bilirubin increased:** Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 16.4% of patients treated with darolutamide and in 6.9% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide discontinuation. **AST increased:** AST increased was reported as a laboratory abnormality in 22.5% of patients treated with darolutamide and in 13.6% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide discontinuation. **ALT increased:** ALT increased was reported in 0.5% of patients treated with darolutamide and in 0.2% of patients treated with placebo. In the darolutamide arm, the mean time to first onset of increased bilirubin was 153 days, and the mean duration of the first episode was 182 days. No patients were discontinued from treatment due to increase in bilirubin. **AST increased:** AST increased was reported as a laboratory abnormality in 22.5% of patients treated with darolutamide and in 13.6% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide discontinuation. **AST increased:** AST increased was reported in 0.5% of patients treated with darolutamide and in 0.2% of patients treated with placebo. In the darolutamide arm, the mean time to first onset of increased AST was 258 days, and the mean duration of the first episode was 118 days. No patients were discontinued from treatment due to increase in AST. **metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC):** Hypertension in the ARASENS study intensification was reported in 13.8% of patients treated with darolutamide+docetaxel and 9.4% of patients treated with placebo+docetaxel. Grade 3 hypertension was reported in 6.4% of patients treated with darolutamide+docetaxel compared to 3.5% of patients treated with placebo+docetaxel. One patient had grade 4 hypertension in each treatment arm. One case was reported as grade 5 hypertension

with grade 5 arteriosclerosis in the darolutamide+docetaxel arm. This patient had a longstanding history of hypertension and smoking and the case occurred more than 3 years after starting darolutamide treatment. Events of hypertension were reported more commonly in patients with no medical history of hypertension in both treatment arms. Fractures: Fractures occurred in 7.5% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 5.1% of patients treated with placebo+docetaxel. **Neutrophil count decreased:** Neutrophil count decreased was reported as a laboratory abnormality in 50.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 45.5% of patients treated with placebo+docetaxel. Grade 3 and 4 neutrophil count decreased was reported in 34.4% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 31.4% of patients treated with placebo+docetaxel. In both treatment arms, the incidences of neutrophil count decreased and neutropenia were highest during the first months of treatment, after which the incidence and severity of the events decreased. **Blood bilirubin increased:** Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 19.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 10.0% of patients treated with placebo+docetaxel. The events were predominantly of grade 1 or 2 intensity. Grade 3 and 4 bilirubin increased was reported in 0.5% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 0.3% of patients treated with placebo+docetaxel. **ALT and AST increased:** Alanine aminotransferase (ALT) increased was reported as a laboratory abnormality in 42.3% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 38.0% of patients treated with placebo+docetaxel. **Aspartate aminotransferase (AST) increased:** AST increased was reported as a laboratory abnormality in 43.9% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 39.3% of patients treated with placebo+docetaxel. **ALT and AST elevations were predominantly of grade 1 intensity. Grade 3 and 4 ALT increased was reported in 3.7% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 3.0% of patients treated with placebo+docetaxel. Grade 3 and 4 AST increased was reported in 3.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 2.3% of patients treated with placebo+docetaxel. Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **Belgium** Federal agency for the Medicines and Health Products, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), **Afdeling Vigilantie:** Website: [www.geneesmiddeleninformatie.be](http://www.geneesmiddeleninformatie.be), e-mail: [ad@fagg.fgg.be](mailto:ad@fagg.fgg.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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **DELIVERY METHOD ON medical prescription MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Bayer AG 51368 Leverkusen Germany **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/20/1432/001 112 film-coated tablets, EU/1/20/1432/002 96 film-coated tablets **DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 27 March 2020 **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 05/2024 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

**NUBEQA®**  
(darolutamide) 300 mg tablets

# Cancer du sein avancé HER2 + avec métastases cérébrales

## Un taux impressionnant de 71% de réponses objectives

Des progrès remarquables ont été accomplis dans le cancer du sein métastatique/avancé HER2+ avec l'arrivée des ADC (*Antibody-Drug Conjugate*) dont le trastuzumab, un anticorps monoclonal ciblant la protéine HER2 liée au deruxtecan, un agent cytotoxique (T-DXd). «Le problème est que près de la moitié des patientes développent des métastases cérébrales (MC) qui péjorent souvent beaucoup plus le pronostic que les cancers du sein qui n'ont pas disséminé dans le cerveau. Des stratégies localisées telles que la chirurgie, la radiochirurgie ou la radiothérapie sont utilisées pour traiter ces MC, mais la maladie souvent progresse dans les 6 à 12 mois du traitement. C'est ce qui nous a amenés à concevoir DESTINY-Breast12», une étude de plus grande envergure que les précédentes études DESTINY, a expliqué le Dr Nancy Lin (Dana-Farber Institute), investigatrice principale et premier auteur de la publication dans NATURE Medicine<sup>1</sup>.

L'étude<sup>2</sup> de phase 3b/4 DESTINY-Breast12 a inclus 504 patientes recrutées dans 78 centres en Europe de l'Ouest, au Japon, en Australie et aux États-Unis dont 263 avec des MC stables (antérieurement traitées), actives (non traitées ou traitées en progression) et 241 sans MC, traitées par T-DXd (5,4 mg/kg IV Q3W). Avec un suivi médian de 15,4 mois, la survie médiane sans progression (critère primaire) dans la cohorte MC+ atteint 17,3 mois, avec un taux de 61,6% à 12 mois, indépendamment du caractère stable ou actif des MC. La PFS en cérébral est de 58,9% à 1 an. Les taux de réponse objective en cérébral atteignent 71,7% (79,2% en

cas de MC stables, 62,3% en cas de MC actives). Les données en survie globale ne sont pas matures, mais seraient de l'ordre de 90% à 1 an tant en présence qu'en absence de MC. Sur le plan de la tolérance, le taux de pneumopathies interstitielles diffuses (un risque connu avec le T-DXd) est plus élevé qu'à l'analyse intérimaire avec 16% dans la cohorte MC+ versus 12,9% dans la cohorte MC-.

### Une alternative à la radiothérapie

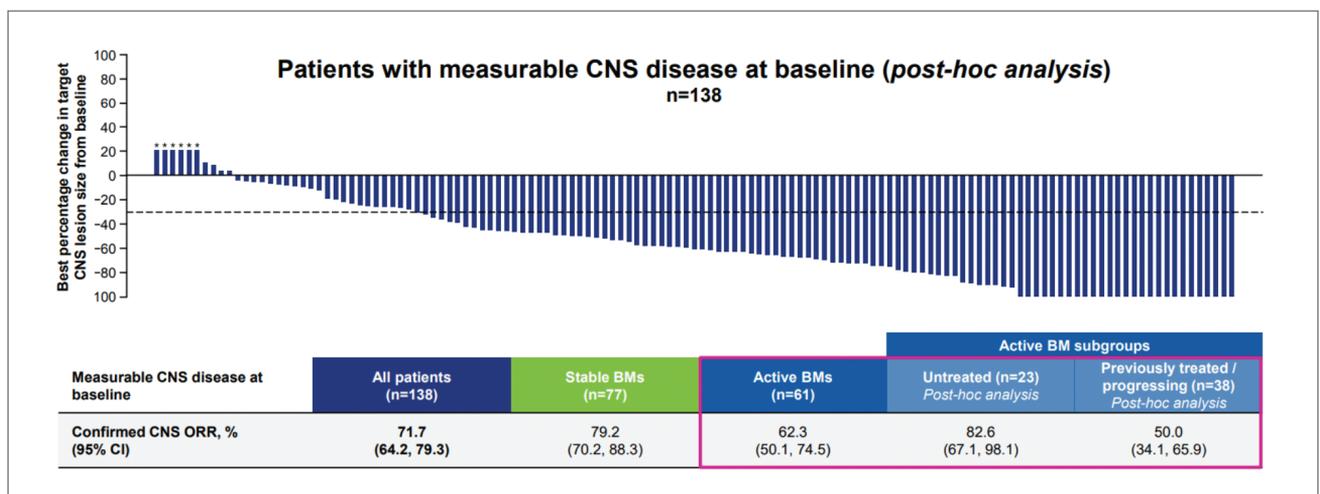
Ces données confortent la place du T-DXd dans les cancers du sein HER2+

en 2<sup>e</sup> ligne avec MC. La toxicité justifie une surveillance attentive d'autant qu'une étude en vie réelle<sup>3</sup> montre une incidence de 11,2% de PID (67/600 patientes).

C'est en tout cas une alternative à la radiothérapie. Il reste maintenant à réfléchir à la place du tucatinib en 2<sup>e</sup> ligne dans les cas spécifiques de progression cérébrale. ■

### Références:

1. Harbeck N, et al. Nat Med 2024 Sep 13. doi: 10.1038/s 41591-024-03261-7.
2. Lin N, et al. ESMO, 2024;#LBA 18.
3. Canellas A, et al. ESMO, 2024;#346MO.



# Cancers du sein triple-négatif en stade précoce à haut risque

## Le pembrolizumab confirme en néoadjuvant et en adjuvant...

En 2022, la publication des résultats de KEYNOTE-522 (Schmid P, et al. NEJM) validait comme standard de traitement, le pembrolizumab (PEM) en néoadjuvant plus une chimiothérapie (CT) à base de platine, suivi par le PEM en adjuvant dans les cancers du sein triple négatif (CSTN) en stades II/III. À la 1<sup>re</sup> analyse intérimaire, l'ajout du PEM augmentait significativement le taux de réponse pathologique complète. À la 4<sup>e</sup> analyse intérimaire avec un suivi médian de 39,1 mois, c'est la survie sans événement (SSE) qui était significativement augmentée (critère primaire). Sur cette base, ce protocole a été approuvé et repris dans les recommandations. Il manquait les données en survie globale (critère secondaire) qui n'étaient pas mûres en 2022. Aujourd'hui, le suivi médian est de 75,1 mois avec 2 questions : que devient la survie globale et a-t-on vraiment besoin du PEM en adjuvant ?



L'étude KEYNOTE-522<sup>1</sup> a inclus 1 174 patientes avec un CSTN de stades II ou III (T1cN1-2 ou T2-4 N0-2), randomisées en 2 groupes pour recevoir en situation néoadjuvante l'anti-PD-L1 ou un placebo + une CT à base de carboplatine suivi d'une chirurgie et du PEM ou un placebo en situation adjuvante.

Avec un suivi médian de 75,1 mois, la SSE est améliorée (HR = 0,65) de même que la survie globale à 5 ans (HR = 0,66) avec 86,6% sous PEM vs 81,7%. Le bénéfice s'observe pour tous les sous-groupes hormis une différence moins importante selon les stades et l'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans). Les résultats de survie globale varient selon

le taux de réponse pathologique complète indépendamment du fait que les patientes aient reçu le PEM en situation néoadjuvante et adjuvante.

### Un SOC confirmé et une question ouverte

KEYNOTE-522 confirme avec plus de 6 ans de recul le Standard-of-Care des CSTN en stade précoce à haut risque. Il reste toutefois la question de savoir si le PEM en adjuvant est bien nécessaire chez les patientes qui ont une réponse pathologique complète... ■

Référence:  
1. Schmid P, et al. ESMO, 2024;#LBA4.



# KISQALI™

## ribociclib

437768-date of creation 26/04/2024

# Cancer du sein en stade précoce HR+/HER2- Une actualisation des données de NATALEE

L'étude NATALEE s'inscrit dans le suivi de MONALEESA qui avait analysé l'intérêt d'un inhibiteur de CDK4-6 (ribociclib) ajouté à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien chez des patientes avec un cancer du sein précoce HR+/HER2- stades II-III. NATALEE évalue l'intérêt du ribociclib en adjuvant dans les stades précoces avec, à l'analyse intérimaire, une réduction du risque de rechute invasive de l'ordre de 30 %. Aujourd'hui a été présentée une actualisation des données avec un suivi médian de 4 ans.

L'étude de phase III randomisée NATALEE1 évalue une hormonothérapie adjuvante par NSAI (inhibiteur d'aromatase) ± un analogue de la LH/RH ± le ribociclib chez des patientes avec un cancer du sein RH+/HER2- en stades II ou III, en incluant les cancers à risque intermédiaire (pN0 ou pN1). Avec un suivi médian de 44,2 mois, les données confirment le bénéfice pour la

survie sans maladie à distance avec un HR de 0,715 (HR = 0,74 avec un suivi médian de 33,3 mois), soit une réduction du risque de 28,5%, et ce bénéfice est présent dans tous les sous-groupes spécifiés incluant le stade et le statut ganglionnaire, hormis chez les patientes qui n'ont pas reçu de chimiothérapie. Les patientes avec des maladies N0 ou N1-3 bénéficient plus de l'associa-

tion ribociclib + NSAI tout comme les patientes < 40 ans. Le bénéfice absolu s'accroît au fil du temps, passant de 2,7% à 3 ans à 4,9% à 4 ans. Les données en survie globale ne sont pas encore matures, mais montrent une tendance. La tolérance est comparable avec ou sans ribociclib, mais on note moins d'arrêts de traitement pour toxicité chez les < 40 ans. Sur le plan de l'adhérence, elle est insuffisante avec un taux d'arrêts de traitement de 28,4% chez les < 40 ans. Ces résultats confirment le bénéfice de l'ajout d'un inhibiteur de CDK4-6 à l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein HR+/HER2- à risque de rechute. Le problème de la toxicité et de l'observance devra faire l'objet d'une attention toute particulière. ■

Référence:  
1. Fasching PA, et al. ESMO, 2024;#LBA13.

## CANCERS DIGESTIFS

# Adénocarcinomes gastriques résécables Chimiothérapie périopératoire avec ou sans radiochimiothérapie?

La chimiothérapie périopératoire de type FLOT (5-fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine et docétaxel) est le traitement de référence des adénocarcinomes gastriques et de la jonction gastro-œsophagienne résécables. La supériorité sur le schéma ECF (épirubicine, cisplatine et 5FU continu) a été démontrée dans l'étude FLOT4 en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Pour améliorer les résultats, l'idée a été d'ajouter une radiochimiothérapie (RCT) préopératoire. Avec quel bénéfice?

Dans l'étude AGITG TOPGAER<sup>1</sup>, les 574 patients ont été randomisés pour bénéficier d'une RCT préopératoire (45 Gy + 5-FU) associée au protocole FLOTx4 périopératoire (groupe 1) ou seulement d'un FLOTx4 en périopératoire (groupe 2).

La majorité des patients (88%) était en stade T3-4. Les taux de réponse pathologique (critère secondaire) sont de 17 % dans le groupe 1 versus 8% dans le groupe 2 pour des grades 1a (tumeur résiduelle 0%) et de 22% versus 40%

pour des grades 3 (tumeur résiduelle > 50%). Les survies globales médianes (critère 1) ne diffèrent pas entre les deux groupes (46,4 mois vs 49,4 mois, HR = 1,05) avec un taux de survie à 5 ans de 44,4% versus 45,7%. Les survies médianes sans progression ne diffèrent pas entre les deux groupes (31,4 mois vs 31,8 mois, HR = 0,98). En analyse multivariée, aucun sous-groupe ne se distingue en termes d'âge, de site de la tumeur primaire, de stade, etc. Les taux de réponse pathologique complète étaient meilleurs dans le groupe 1.

## Pas de bénéfice de la radiochimiothérapie

Pour les adénocarcinomes gastriques et de la jonction gastro-œsophagienne résécables, la CT périopératoire reste le traitement de référence. Sur le plan de la tolérance, l'ajout d'une séquence de RCT ne majore pas la toxicité ou les complications chirurgicales, mais ne se justifie pas du fait que la survie globale n'est pas améliorée. ■

Référence:  
1. Leong T, et al. ESMO, 2024;#LBA58.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pellicule rond, jaune pâle, biconvexe, à bords bisautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Diabète de type 2 Jardiance est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 10 ans et plus en traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique – en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique, les événements cardiovasculaires et rénaux, ainsi que sur les paramètres lipidiques, voir les rubriques 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.15, 5.16, 5.17, 5.18, 5.19, 5.20, 5.21, 5.22, 5.23, 5.24, 5.25, 5.26, 5.27, 5.28, 5.29, 5.30, 5.31, 5.32, 5.33, 5.34, 5.35, 5.36, 5.37, 5.38, 5.39, 5.40, 5.41, 5.42, 5.43, 5.44, 5.45, 5.46, 5.47, 5.48, 5.49, 5.50, 5.51, 5.52, 5.53, 5.54, 5.55, 5.56, 5.57, 5.58, 5.59, 5.60, 5.61, 5.62, 5.63, 5.64, 5.65, 5.66, 5.67, 5.68, 5.69, 5.70, 5.71, 5.72, 5.73, 5.74, 5.75, 5.76, 5.77, 5.78, 5.79, 5.80, 5.81, 5.82, 5.83, 5.84, 5.85, 5.86, 5.87, 5.88, 5.89, 5.90, 5.91, 5.92, 5.93, 5.94, 5.95, 5.96, 5.97, 5.98, 5.99, 6.00, 6.01, 6.02, 6.03, 6.04, 6.05, 6.06, 6.07, 6.08, 6.09, 6.10, 6.11, 6.12, 6.13, 6.14, 6.15, 6.16, 6.17, 6.18, 6.19, 6.20, 6.21, 6.22, 6.23, 6.24, 6.25, 6.26, 6.27, 6.28, 6.29, 6.30, 6.31, 6.32, 6.33, 6.34, 6.35, 6.36, 6.37, 6.38, 6.39, 6.40, 6.41, 6.42, 6.43, 6.44, 6.45, 6.46, 6.47, 6.48, 6.49, 6.50, 6.51, 6.52, 6.53, 6.54, 6.55, 6.56, 6.57, 6.58, 6.59, 6.60, 6.61, 6.62, 6.63, 6.64, 6.65, 6.66, 6.67, 6.68, 6.69, 6.70, 6.71, 6.72, 6.73, 6.74, 6.75, 6.76, 6.77, 6.78, 6.79, 6.80, 6.81, 6.82, 6.83, 6.84, 6.85, 6.86, 6.87, 6.88, 6.89, 6.90, 6.91, 6.92, 6.93, 6.94, 6.95, 6.96, 6.97, 6.98, 6.99, 7.00, 7.01, 7.02, 7.03, 7.04, 7.05, 7.06, 7.07, 7.08, 7.09, 7.10, 7.11, 7.12, 7.13, 7.14, 7.15, 7.16, 7.17, 7.18, 7.19, 7.20, 7.21, 7.22, 7.23, 7.24, 7.25, 7.26, 7.27, 7.28, 7.29, 7.30, 7.31, 7.32, 7.33, 7.34, 7.35, 7.36, 7.37, 7.38, 7.39, 7.40, 7.41, 7.42, 7.43, 7.44, 7.45, 7.46, 7.47, 7.48, 7.49, 7.50, 7.51, 7.52, 7.53, 7.54, 7.55, 7.56, 7.57, 7.58, 7.59, 7.60, 7.61, 7.62, 7.63, 7.64, 7.65, 7.66, 7.67, 7.68, 7.69, 7.70, 7.71, 7.72, 7.73, 7.74, 7.75, 7.76, 7.77, 7.78, 7.79, 7.80, 7.81, 7.82, 7.83, 7.84, 7.85, 7.86, 7.87, 7.88, 7.89, 7.90, 7.91, 7.92, 7.93, 7.94, 7.95, 7.96, 7.97, 7.98, 7.99, 8.00, 8.01, 8.02, 8.03, 8.04, 8.05, 8.06, 8.07, 8.08, 8.09, 8.10, 8.11, 8.12, 8.13, 8.14, 8.15, 8.16, 8.17, 8.18, 8.19, 8.20, 8.21, 8.22, 8.23, 8.24, 8.25, 8.26, 8.27, 8.28, 8.29, 8.30, 8.31, 8.32, 8.33, 8.34, 8.35, 8.36, 8.37, 8.38, 8.39, 8.40, 8.41, 8.42, 8.43, 8.44, 8.45, 8.46, 8.47, 8.48, 8.49, 8.50, 8.51, 8.52, 8.53, 8.54, 8.55, 8.56, 8.57, 8.58, 8.59, 8.60, 8.61, 8.62, 8.63, 8.64, 8.65, 8.66, 8.67, 8.68, 8.69, 8.70, 8.71, 8.72, 8.73, 8.74, 8.75, 8.76, 8.77, 8.78, 8.79, 8.80, 8.81, 8.82, 8.83, 8.84, 8.85, 8.86, 8.87, 8.88, 8.89, 8.90, 8.91, 8.92, 8.93, 8.94, 8.95, 8.96, 8.97, 8.98, 8.99, 9.00, 9.01, 9.02, 9.03, 9.04, 9.05, 9.06, 9.07, 9.08, 9.09, 9.10, 9.11, 9.12, 9.13, 9.14, 9.15, 9.16, 9.17, 9.18, 9.19, 9.20, 9.21, 9.22, 9.23, 9.24, 9.25, 9.26, 9.27, 9.28, 9.29, 9.30, 9.31, 9.32, 9.33, 9.34, 9.35, 9.36, 9.37, 9.38, 9.39, 9.40, 9.41, 9.42, 9.43, 9.44, 9.45, 9.46, 9.47, 9.48, 9.49, 9.50, 9.51, 9.52, 9.53, 9.54, 9.55, 9.56, 9.57, 9.58, 9.59, 9.60, 9.61, 9.62, 9.63, 9.64, 9.65, 9.66, 9.67, 9.68, 9.69, 9.70, 9.71, 9.72, 9.73, 9.74, 9.75, 9.76, 9.77, 9.78, 9.79, 9.80, 9.81, 9.82, 9.83, 9.84, 9.85, 9.86, 9.87, 9.88, 9.89, 9.90, 9.91, 9.92, 9.93, 9.94, 9.95, 9.96, 9.97, 9.98, 9.99, 10.00, 10.01, 10.02, 10.03, 10.04, 10.05, 10.06, 10.07, 10.08, 10.09, 10.10, 10.11, 10.12, 10.13, 10.14, 10.15, 10.16, 10.17, 10.18, 10.19, 10.20, 10.21, 10.22, 10.23, 10.24, 10.25, 10.26, 10.27, 10.28, 10.29, 10.30, 10.31, 10.32, 10.33, 10.34, 10.35, 10.36, 10.37, 10.38, 10.39, 10.40, 10.41, 10.42, 10.43, 10.44, 10.45, 10.46, 10.47, 10.48, 10.49, 10.50, 10.51, 10.52, 10.53, 10.54, 10.55, 10.56, 10.57, 10.58, 10.59, 10.60, 10.61, 10.62, 10.63, 10.64, 10.65, 10.66, 10.67, 10.68, 10.69, 10.70, 10.71, 10.72, 10.73, 10.74, 10.75, 10.76, 10.77, 10.78, 10.79, 10.80, 10.81, 10.82, 10.83, 10.84, 10.85, 10.86, 10.87, 10.88, 10.89, 10.90, 10.91, 10.92, 10.93, 10.94, 10.95, 10.96, 10.97, 10.98, 10.99, 11.00, 11.01, 11.02, 11.03, 11.04, 11.05, 11.06, 11.07, 11.08, 11.09, 11.10, 11.11, 11.12, 11.13, 11.14, 11.15, 11.16, 11.17, 11.18, 11.19, 11.20, 11.21, 11.22, 11.23, 11.24, 11.25, 11.26, 11.27, 11.28, 11.29, 11.30, 11.31, 11.32, 11.33, 11.34, 11.35, 11.36, 11.37, 11.38, 11.39, 11.40, 11.41, 11.42, 11.43, 11.44, 11.45, 11.46, 11.47, 11.48, 11.49, 11.50, 11.51, 11.52, 11.53, 11.54, 11.55, 11.56, 11.57, 11.58, 11.59, 11.60, 11.61, 11.62, 11.63, 11.64, 11.65, 11.66, 11.67, 11.68, 11.69, 11.70, 11.71, 11.72, 11.73, 11.74, 11.75, 11.76, 11.77, 11.78, 11.79, 11.80, 11.81, 11.82, 11.83, 11.84, 11.85, 11.86, 11.87, 11.88, 11.89, 11.90, 11.91, 11.92, 11.93, 11.94, 11.95, 11.96, 11.97, 11.98, 11.99, 12.00, 12.01, 12.02, 12.03, 12.04, 12.05, 12.06, 12.07, 12.08, 12.09, 12.10, 12.11, 12.12, 12.13, 12.14, 12.15, 12.16, 12.17, 12.18, 12.19, 12.20, 12.21, 12.22, 12.23, 12.24, 12.25, 12.26, 12.27, 12.28, 12.29, 12.30, 12.31, 12.32, 12.33, 12.34, 12.35, 12.36, 12.37, 12.38, 12.39, 12.40, 12.41, 12.42, 12.43, 12.44, 12.45, 12.46, 12.47, 12.48, 12.49, 12.50, 12.51, 12.52, 12.53, 12.54, 12.55, 12.56, 12.57, 12.58, 12.59, 12.60, 12.61, 12.62, 12.63, 12.64, 12.65, 12.66, 12.67, 12.68, 12.69, 12.70, 12.71, 12.72, 12.73, 12.74, 12.75, 12.76, 12.77, 12.78, 12.79, 12.80, 12.81, 12.82, 12.83, 12.84, 12.85, 12.86, 12.87, 12.88, 12.89, 12.90, 12.91, 12.92, 12.93, 12.94, 12.95, 12.96, 12.97, 12.98, 12.99, 13.00, 13.01, 13.02, 13.03, 13.04, 13.05, 13.06, 13.07, 13.08, 13.09, 13.10, 13.11, 13.12, 13.13, 13.14, 13.15, 13.16, 13.17, 13.18, 13.19, 13.20, 13.21, 13.22, 13.23, 13.24, 13.25, 13.26, 13.27, 13.28, 13.29, 13.30, 13.31, 13.32, 13.33, 13.34, 13.35, 13.36, 13.37, 13.38, 13.39, 13.40, 13.41, 13.42, 13.43, 13.44, 13.45, 13.46, 13.47, 13.48, 13.49, 13.50, 13.51, 13.52, 13.53, 13.54, 13.55, 13.56, 13.57, 13.58, 13.59, 13.60, 13.61, 13.62, 13.63, 13.64, 13.65, 13.66, 13.67, 13.68, 13.69, 13.70, 13.71, 13.72, 13.73, 13.74, 13.75, 13.76, 13.77, 13.78, 13.79, 13.80, 13.81, 13.82, 13.83, 13.84, 13.85, 13.86, 13.87, 13.88, 13.89, 13.90, 13.91, 13.92, 13.93, 13.94, 13.95, 13.96, 13.97, 13.98, 13.99, 14.00, 14.01, 14.02, 14.03, 14.04, 14.05, 14.06, 14.07, 14.08, 14.09, 14.10, 14.11, 14.12, 14.13, 14.14, 14.15, 14.16, 14.17, 14.18, 14.19, 14.20, 14.21, 14.22, 14.23, 14.24, 14.25, 14.26, 14.27, 14.28, 14.29, 14.30, 14.31, 14.32, 14.33, 14.34, 14.35, 14.36, 14.37, 14.38, 14.39, 14.40, 14.41, 14.42, 14.43, 14.44, 14.45, 14.46, 14.47, 14.48, 14.49, 14.50, 14.51, 14.52, 14.53, 14.54, 14.55, 14.56, 14.57, 14.58, 14.59, 14.60, 14.61, 14.62, 14.63, 14.64, 14.65, 14.66, 14.67, 14.68, 14.69, 14.70, 14.71, 14.72, 14.73, 14.74, 14.75, 14.76, 14.77, 14.78, 14.79, 14.80, 14.81, 14.82, 14.83, 14.84, 14.85, 14.86, 14.87, 14.88, 14.89, 14.90, 14.91, 14.92, 14.93, 14.94, 14.95, 14.96, 14.97, 14.98, 14.99, 15.00, 15.01, 15.02, 15.03, 15.04, 15.05, 15.06, 15.07, 15.08, 15.09, 15.10, 15.11, 15.12, 15.13, 15.14, 15.15, 15.16, 15.17, 15.18, 15.19, 15.20, 15.21, 15.22, 15.23, 15.24, 15.25, 15.26, 15.27, 15.28, 15.29, 15.30, 15.31, 15.32, 15.33, 15.34, 15.35, 15.36, 15.37, 15.38, 15.39, 15.40, 15.41, 15.42, 15.43, 15.44, 15.45, 15.46, 15.47, 15.48, 15.49, 15.50, 15.51, 15.52, 15.53, 15.54, 15.55, 15.56, 15.57, 15.58, 15.59, 15.60, 15.61, 15.62, 15.63, 15.64, 15.65, 15.66, 15.67, 15.68, 15.69, 15.70, 15.71, 15.72, 15.73, 15.74, 15.75, 15.76, 15.77, 15.78, 15.79, 15.80, 15.81, 15.82, 15.83, 15.84, 15.85, 15.86, 15.87, 15.88, 15.89, 15.90, 15.91, 15.92, 15.93, 15.94, 15.95, 15.96, 15.97, 15.98, 15.99, 16.00, 16.01, 16.02, 16.03, 16.04, 16.05, 16.06, 16.07, 16.08, 16.09, 16.10, 16.11, 16.12, 16.13, 16.14, 16.15, 16.16, 16.17, 16.18, 16.19, 16.20, 16.21, 16.22, 16.23, 16.24, 16.25, 16.26, 16.27, 16.28, 16.29, 16.30, 16.31, 16.32, 16.33, 16.34, 16.35, 16.36, 16.37, 16.38, 16.39, 16.40, 16.41, 16.42, 16.43, 16.44, 16.45, 16.46, 16.47, 16.48, 16.49, 16.50, 16.51, 16.52, 16.53, 16.54, 16.55, 16.56, 16.57, 16.58, 16.59, 16.60, 16.61, 16.62, 16.63, 16.64, 16.65, 16.66, 16.67, 16.68, 16.69, 16.70, 16.71, 16.72, 16.73, 16.74, 16.75, 16.76, 16.77, 16.78, 16.79, 16.80, 16.81, 16.82, 16.83, 16.84, 16.85, 16.86, 16.87, 16.88, 16.89, 16.90, 16.91, 16.92, 16.93, 16.94, 16.95, 16.96, 16.97, 16.98, 16.99, 17.00, 17.01, 17.02, 17.03, 17.04, 17.05, 17.06, 17.07, 17.08, 17.09, 17.10, 17.11, 17.12, 17.13, 17.14, 17.15, 17.16, 17.17, 17.18, 17.19, 17.20, 17.21, 17.22, 17.23, 17.24, 17.25, 17.26, 17.27, 17.28, 17.29, 17.30, 17.31, 17.32, 17.33, 17.34, 17.35, 17.36, 17.37, 17.38, 17.39, 17.40, 17.41, 17.42, 17.43, 17.44, 17.45, 17.46, 17.47, 17.48, 17.49, 17.50, 17.51, 17.52, 17.53, 17.54, 17.55, 17.56, 17.57, 17.58, 17.59, 17.60, 17.61, 17.62, 17.63, 17.64, 17.65, 17.66, 17.67, 17.68, 17.69, 17.70, 17.71, 17.72, 17.73, 17.74, 17.75, 17.76, 17.77, 17.78, 17.79, 17.80, 17.81, 17.82, 17.83, 17.84, 17.85, 17.86, 17.87, 17.88, 17.89, 17.90, 17.91, 17.92, 17.93, 17.94, 17.95, 17.96, 17.97, 17.98, 17.99, 18.00, 18.01, 18.02, 18.03, 18.04, 18.05, 18.06, 18.07, 18.08, 18.09, 18.10, 18.11, 18.12, 18.13, 18.14, 18.15, 18.16, 18.17, 18.18, 18.19, 18.20, 18.21, 18.22, 18.23, 18.24, 18.25, 18.26, 18.27, 18.28, 18.29, 18.30, 18.31, 18.32, 18.33, 18.34, 18.35, 18.36, 18.37, 18.38, 18.39, 18.40, 18.41, 18.42, 18.43, 18.44, 18.45, 18.46, 18.47, 18.48, 18.49, 18.50, 18.51, 18.52, 18.53, 18.54, 18.55, 18.56, 18.57, 18.58, 18.59, 18.60, 18.61, 18.62, 18.63, 18.64, 18.65, 18.66, 18.67, 18.68, 18.69, 18.70, 18.71, 18.72, 18.73, 18.74, 18.75, 18.76, 18.77, 18.78, 18.79, 18.80, 18.81, 18.82, 18.83, 18.84, 18.85, 18.86, 18.87, 18.88, 18.89, 18.90, 18.91, 18.92, 18.93, 18.94, 18.95, 18.96, 18.97, 18.98, 18.99, 19.00, 19.01, 19.02, 19.03, 19.04, 19.05, 19.06, 19.07, 19.08, 19.09, 19.10, 19.11, 19.12, 19.13, 19.14, 19.15, 19.16, 19.17, 19.18, 19.19, 19.20, 19.21, 19.22, 19.23, 19.24, 19.25, 19.26, 19.27, 19.28, 19.29, 19.30, 19.31, 19.32, 19.33, 19.34, 19.35, 19.36, 19.37, 19.38, 19.39, 19.40, 19.41, 19.42, 19.43, 19.44, 19.45, 19.46, 19.47, 19.48, 19.49, 19.50, 19.51, 19.52, 19.53, 19.54, 19.55, 19.56, 19.57, 19.58, 19.59, 19.60, 19.61, 19.62, 19.63, 19.64, 19.65, 19.66, 19.67, 19.68, 19.69, 19.70, 19.71, 19.72, 19.73, 19.74, 19.75, 19.76, 19.77, 19.78, 19.79, 19.80, 19.81, 19.82, 19.83, 19.84, 19.85, 19.86, 19.87, 19.88, 19.89, 19.90, 19.91, 19.92, 19.93, 19.94, 19.95, 19.96, 19.97, 19.98, 19.99, 20.00, 20.01, 20.02, 20.03, 20.04, 20.05, 20.06, 20.07, 20.08, 20.09, 20.10, 20.11, 20.12, 20.13, 20.14, 20.15, 20.16, 20.17, 20.18, 20.19, 20.20, 20.21, 20.22, 20.23, 20.24, 20.25, 20.26, 20.27, 20.28, 20.29, 20.30, 20.31, 20.32, 20.33, 20.34, 20.35, 20.36, 20.37, 20.38, 20.39, 20.40, 20.41, 20.42, 20.43, 20.44, 20.45, 20.46, 20.47, 20.48, 20.49, 20.50, 20.51, 20.52, 20.53, 20.54, 20.55, 20.56, 20.57, 20.58, 20.59, 20.60, 20.61, 20.62, 20.63, 20.64, 20.65, 20.66, 20.67, 20.68, 20.69, 20.70, 20.71, 20.72, 20.73, 20.74, 20.75, 20.76, 20.77, 20.78, 20.79, 20.80, 20.81, 20.82, 20.83, 20.84, 20.85, 20.86, 20.87, 20.88, 20.89, 20.90, 20.91, 20.92, 20.93, 20.94, 20.95, 20.96, 20.97, 20.98, 20.99, 21.00, 21.01, 21.02, 21.03, 21.04, 21.05, 21.06, 21.07, 21.08, 21.09, 21.10, 21.11, 21.12, 21.13, 21.14, 21.15, 21.16, 21.17, 21.18, 21.19, 21.20, 21.21, 21.22, 21.23, 21.24, 21.25, 21.26, 21.27, 21.28, 21.29, 21.30, 21.31, 21.32, 21.33, 21.34, 21.35, 21.36, 21.37, 21.38, 21.39, 21.40, 21.41, 21.42, 21.43, 21.44, 21.45, 21.46, 21.47, 21.48, 21.49, 21.50, 21.51, 21.52, 21.53, 21.54, 21.55, 21.56, 21.57, 21.58, 21.59, 21.60, 21.61, 21.62, 21.63, 21.64, 21.65, 21.66, 21.67, 21.68, 21.69, 21.70, 21.71, 21.72, 21.73, 21.74, 21.75, 21.76, 21.77, 21.78, 21.79, 21.80, 21.81, 21.82, 21.83, 21.84, 21.85, 21.86, 21.87, 21.88, 21.89, 21.90, 21.91, 21.92, 21.93, 21.94, 21.95, 21.96, 21.97, 21.98, 21.99, 22.00, 22.01, 22.02, 22.03, 22.04, 22.05, 22.06, 22.07, 22.08, 22.09, 22.10, 22.11, 22.12, 22.13, 22.14, 22.15, 22.16, 22.17, 22.18, 22.19, 22.20, 22.21, 22.22, 22.23, 22.24, 22.25, 22.26, 22.27, 22.28, 22.29, 22.30, 22.31, 22.32, 22.33, 22.34, 22.35, 22.36, 22.37, 22.38, 22.39, 22.40, 22.41, 22.42, 22.43, 22.44, 22.45, 22.46, 22.47, 22.48, 22.49, 22.50, 22.51, 22.52, 22.53, 22.54, 22.55, 22.56, 22.57, 22.58, 22.59, 22.60, 22.61, 22.62, 22.63, 22.64, 22.65, 22.66, 22.67, 22.68, 22.69, 22.70, 22.71, 22.72, 22.73, 22.7

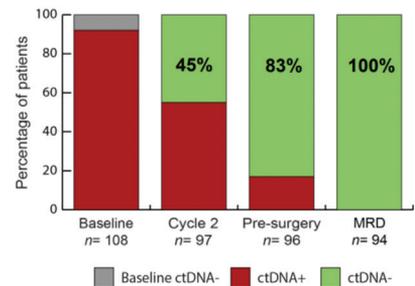
# Cancers du côlon dMMR/MSI-H avec immunothérapie en néoadjuvant

## Une survie sans maladie de 100% à 3 ans!

Dans les cancers du côlon dMMR/MSI-H à haut risque, la chimiothérapie en adjuvant (FOLFOX) n'évite pas 20% à 40% de récurrences. Ce qui a poussé à lui ajouter l'immunothérapie en néoadjuvant avec pour résultats dans l'étude NICHE-2, un taux remarquable de 95% de réponses pathologiques majeures et 68% de réponses pathologiques complètes. Ce sont les données sur la survie sans maladie à 3 ans qui ont été présentées.

L'étude NICHE-2<sup>1</sup> évalue le bénéfice de l'ajout du couple nivolumab/ipilimumab à une chimiothérapie en néoadjuvant chez 111 patients avec un cancer du colon dMMR/MSI résécable (64 % de tumeurs cT4), suivi de nivolumab en deuxième cycle et d'une chirurgie. La majorité des patients avaient des ctDNA circulants à l'inclusion. La survie sans maladie atteint 100 % à 3 ans. Près de la moitié des patients étaient sans ct-

DNA après immunothérapie. Les taux de réponse pathologique majeure/complète sont de 95% et 68% avec un taux de résection R0 de 100%. La clairance des ctDNA était plus importante chez les patients avec des réponses pathologiques, mais il restait tout de même 16 patients ctDNA+ en préopératoire. En termes de maladie résiduelle, tous les patients étaient ctDNA négatifs en postopératoire.



### Vers un probable standard de traitement

Ces données font de ce protocole un probable standard de traitement chez ces patients. Les ctDNA sont un marqueur d'efficacité qui peut se substituer à l'imagerie. À signaler que l'étude NICHE-3 associant le nivolumab avec un anti-LAG 3 (relatlimab) montre des résultats à peu près similaires avec un taux de 97 % de réponses complètes pathologiques. ■

Référence:

1. Chalabi M, et al. ESMO, 2024;#LBA24.

## CANCERS HÉPATIQUES

# Carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire

Le traitement recommandé dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) de stade intermédiaire est la chimioembolisation transartérielle (TACE), mais la survie sans progression reste très faible (7-8 mois). Dans le CHC avancé, le traitement de 1<sup>re</sup> ligne est l'association d'un anti-VEGF+ une immunothérapie. Dès lors, pourquoi ne pas associer le TACE au lenvatinib + pembrolizumab dans le CHC de stade intermédiaire? La réponse dans l'étude LEAP-012<sup>1</sup>...

L'étude de phase III LEAP-012 a inclus 480 patients avec un diagnostic histologique de CHC (Child-Pugh A, sans invasion de la veine porte) randomisés pour recevoir le lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (PEM) + TACE (n = 237) ou un placebo + TACE (n = 243). La survie médiane sans progression est significativement améliorée avec 14,6 mois sous LEN/PEM/TACE versus 10 mois sous placebo/TACE (HR = 0,66) avec un taux de 39,1% versus 27,9% à 18 mois. Pour la

survie globale, on note une tendance en faveur du bras expérimental avec moins d'événements que sous placebo (69 vs 82, HR = 0,80).

Les taux de réponse complète sont nettement supérieurs sous LEN/PEM/TACE avec 56,1% versus 33,7% et un taux de contrôle de la maladie de 90,3% versus 81%. En termes de tolérance, les effets secondaires de grades 3-4 sont deux fois plus importants sous LEN/PEM/TACE (71,3% vs 31,1%).

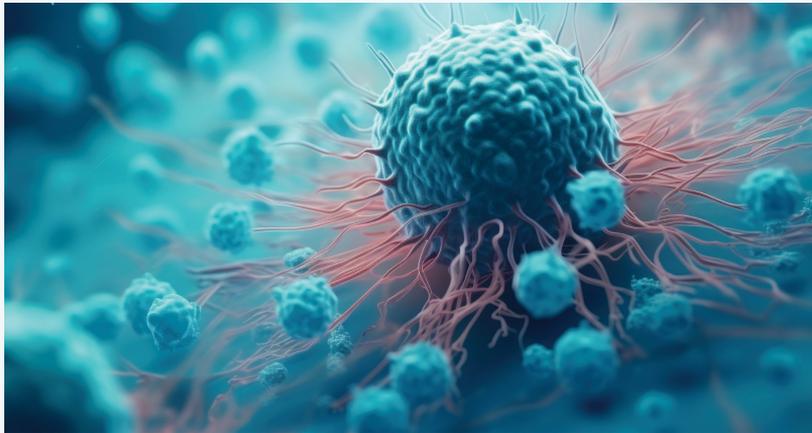


### Vers un changement de pratique

Pour le Dr Collignon, «l'étude est franchement positive avec une amélioration très significative de la SSP, une tendance à l'amélioration de la survie globale et un profil de tolérance gérable, conforme aux données antérieures pour cette association. On est maintenant dans l'attente d'une nouvelle évaluation de la survie globale. Si les données se confirment, l'étude LEAP-012 devrait amener un changement de pratique». ■

Référence:

1. Llovet J, et al. ESMO, 2024;#LBA03.



## Flashs du congrès

### Cancer rénal et transplantation fécale



L'étude TACITO<sup>1</sup> dénote un peu dans le paysage de l'oncologie en montrant le bénéfice de la transplantation fécale (FMT) chez des patients non répondeurs à une immunothérapie. Connue comme traitement des infections à *Clostridioides difficile* récidivante, la FMT a été associée à l'axitinib + pembrolizumab (Standard-of-Care) chez des patients avec un carcinome rénal métastatique. La FMT augmente de 31,7 % la survie sans progression à 1 an (66,7% vs 35%) avec une médiane de survie globale qui n'est pas atteinte sous FMT vs 25,3 mois sous placebo dans un contexte de bonne tolérance. Cette approche avait déjà été utilisée avec des résultats prometteurs dans le mélanome avancé confirmant le rôle déterminant du microbiote dans le système immunitaire.

### Cancer de la prostate et metformine



L'étude STAMPEDE<sup>2</sup> a associé le SOC (ADT ± radiothérapie ± docétaxel ± ARPi) à la metformine, un antidiabétique bien connu, dans le cancer de la prostate métastatique (CPM) hormono-sensible. L'étude TAXOMET (docétaxel + metformine) était déjà

négative en PFS et OS dans le CPM hormonorésistant. L'étude est à nouveau négative pour l'OS à 5 ans et pour la PFS. L'effet sur les paramètres métaboliques est présent, mais pas l'effet antitumoral. C'était pourtant une bonne idée parce que la metformine est un antagoniste naturel de la voie mTORC1 qui stimule la prolifération cellulaire, mais toutes les études (prostate, sein, pancréas...) sont négatives.

### Cancer du sein métastatique, anticorps conjugués et qualité de vie



L'emploi du trastuzumab déruxtécan (T-DXd) en 1<sup>re</sup> ligne dans les cancers métastatiques hormonorésistants pose la question de la qualité de vie. L'étude<sup>3</sup> DESTINY-Breast06 a comparé l'effet du T-DXd vs une chimiothérapie sur les PROs (*Patient-Reported Outcomes*). Les résultats montrent que la qualité de vie est maintenue sur 31 semaines sur base des variations moyennes des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR45. Le risque d'apparition de douleurs et de fatigue est réduit de 49 % et 24 % sous T-DXd. Par contre, le risque de symptômes gastro-intestinaux s'accroît. Ces données documentent un peu plus le bénéfice du T-DXd dans ce cancer du sein.

### Cancers bronchiques métastatiques et doses d'immunothérapie



Le pembrolizumab, un inhibiteur de points de contrôles immunitaires, est utilisé à des doses de 150 mg ou 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines. Mais l'efficacité n'est pas dépendante de la dose, ce qui a conduit à évaluer dans l'étude NVALT-30<sup>4</sup> des doses plus faibles de 100 mg/3 semaines ou 300 mg/6 semaines dans l'espoir de réduire la toxicité et les coûts. Le résultat est une non-infériorité des doses réduites en termes de survie globale (critère primaire), mais aussi de survie sans progression, taux de réponse, etc. (critères secondaires). Sur cette base, l'enrôlement des patients va se poursuivre. L'étude est importante du fait de la place grandissante de l'immunothérapie en néoadjuvant et en adjuvant dans différents cancers.

### Cancer colorectal métastatique et vitamine D



L'étude SUNSHINE avait montré un effet de la vitamine D sur la survie sans progression chez des patients avec un CCRm sous chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne. L'étude SOLARIS<sup>5</sup> a comparé un FOLFOX/FOLFIRI + bévacizumab ± vitamine D3 (8.000 UI/j en une dose puis 4000 UI/j vs une dose de 400 UI/j). Avec un suivi médian de 20 mois, aucun effet n'est observé sur la PFS médiane (HR = 0,92) ni sur la survie globale médiane (25,6 mois sous haute dose vs 27 mois sous dose standard, HR = 1,05). ■

#### Références:

1. Ciccarese C, et al. ESMO, 2024;#LBA77.
2. Gillissen S. ESMO, 2024;#LBA70.
3. Hu X. ESMO, 2024;#LBA22.
4. van den Heuvel M, et al. ESMO, 2024;#1258MO.
5. Kimmie N, et al. ESMO, 2024;#LBA26.

## Les innovations à l'ESMO 2024

Que retenir d'un congrès de 3 jours qui aurait vu défiler 598 orateurs, accepter 2186 abstracts et 1828 posters devant plus de 33 000 participants? C'est le défi relevé par le Pr A. Awada (CHIREC ULB) dans sa synthèse intitulée «Les innovations à l'ESMO 2024» avec en tête de liste les études «changing practice», la recherche fondamentale, les traitements en développement (ADC) et les soins palliatifs et de support.



### Quelle étude arrive en tête dans le classement des «changing practice»?

**Pr A. Awada:** A priori, je dirais aucune car toutes sont intéressantes à leur façon : Keynote-522 et DESTINY-B12 dans le cancer du sein, LEAP-012 dans le carcinome hépatocellulaire, POD1Um-303 dans le cancer anal, KEYNOTE-A18 dans le cancer du col ou PEACE 3 dans le cancer de la prostate résistant à la castration. Toutes améliorent statistiquement la survie globale, mais parfois avec des problèmes de sécurité d'emploi comme ce taux élevé de pneumopathies interstitielles diffuses dans les cancers du sein avancé HER2+ avec métastases cérébrales traités par ADC.

### Quelle est la place des Antibody-Drug Conjugate?

**Pr A. Awada:** Les ADC sont le présent et l'avenir de l'oncologie. On peut les assimiler à de la chimiothérapie ciblée aussi efficace que la chimiothérapie classique avec un pattern de toxicité différent de celui de la chimiothérapie classique. Les effets secondaires sont gérables en restant attentifs aux troubles digestifs. Ils ne signent pas la fin de la chimiothérapie classique, bien au contraire, car l'immunothérapie lui est souvent associée. Aujourd'hui, la classe des ADC est appelée à se diversifier pour faire face à de nouvelles cibles comme B7-H3, PD-L1 ou encore les claudines, des protéines transmembranaires.

### Que penser de l'intelligence artificielle en oncologie?

**Pr A. Awada:** L'IA est déjà importante en imagerie pour différencier les nodules pulmonaires cancéreux des nodules bénins au scanner thoracique. En anatomopathologie, elle peut classer automatiquement des carcinomes pulmonaires, mammaires ou prostatiques selon l'architecture tumorale et des atypies cytonucléaires. L'IA peut aussi renseigner sur la présence de mutations dans un délai très court, ce qui permet de débiter très vite le meilleur traitement.

### Un futur prometteur?

**Pr A. Awada:** Un futur plus que prometteur avec la technologie PROTAC qui permet de détruire une protéine au lieu de l'inhiber, contrairement aux thérapies ciblées actuellement utilisées en clinique. De plus, le vorasidenib sera le premier traitement ciblé contre le gliome diffus présentant une mutation d'un gène IDH. Les soins de support/palliatifs ne sont pas oubliés avec des traitements contre la sarcopénie, un antiémétique ou encore l'association halopéridol et lorazepam pour gérer le delirium dans les cancers avancés. ■

## Le potentiel de l'immunothérapie Une vraie success-story...

Cette édition 2024 de l'ESMO aura été marquée par la montée de l'immunothérapie qui confirme son bénéfice dans un nombre croissant de cancers. Mais elle fait aussi son entrée en néoadjuvant pour faciliter la chirurgie et en adjuvant pour espérer une survie à long terme sans récurrence. Que faut-il en penser? La réponse du Dr J. Kerger (consultant senior, Institut Bordet et Hôpital de Braine-l'Alleud), chairman d'une session lors du post-ESMO.



### Quel est votre regard sur l'immunothérapie?

**Dr J. Kerger:** Sur les 10 dernières années, l'immunothérapie a engrangé des succès importants dans les cancers du poumon, du rein et les mélanomes. Aujourd'hui, elle poursuit sa mission de veiller le système immunitaire anesthésié par la maladie. On la croise dans des cancers réputés difficiles comme le cancer du sein triple négatif ou le cancer du col de

l'utérus où l'ajout d'un anti-PD1 à une chimioradiothérapie concomitante puis la curiethérapie amène à une amélioration de la survie et une réduction de 33% du risque de décès, ce qui est appréciable.

### Autant en néoadjuvant qu'en adjuvant?

**Dr J. Kerger:** C'est de plus en plus souvent le cas. Dans le mélanome métastatique résecable, l'étude NADINA est la première à montrer une amélioration de

68% de la survie sans événement avec l'immunothérapie en néoadjuvant comparé à un traitement adjuvant seul. Dans le cancer du sein triple négatif, l'étude KEYNOTE-522 a validé le pembrolizumab en néoadjuvant plus une chimiothérapie, suivi d'une chirurgie et du pembrolizumab en adjuvant comme standard de traitement.

### Est-ce la formule magique?

**Dr J. Kerger:** Toute médaille a son revers. L'immunothérapie n'a qu'une petite place dans certaines formes de sarcomes, n'a pas de place dans les cancers de la prostate et déçoit dans les cancers des ovaires. L'explication tiendrait dans la faible charge mutationnelle, un environnement tumoral peu immunogène et peu d'instabilité des microsatellites. En parallèle, il ne faut pas sous-estimer la toxicité qui peut se traduire par des effets secondaires de grades 3 à 5. Nonobstant ce qui précède, l'immunothérapie signe quelques changements de paradigme dans le traitement du cancer. ■

Now EMA Approved<sup>1,2</sup>



# Setting a new course for endometrial cancer

## dMMR 1L advanced/recurrent EC

carboplatin/paclitaxel  
+ IMFINZI<sup>®1\*</sup>

**Extended mPFS vs CP alone<sup>3§†</sup>**  
mPFS NR vs 7 months  
HR: 0.42 (95% CI:0.22 – 0.80)

**More durable response vs CP alone<sup>4§†</sup>**  
mDoR NR vs 10.5 months  
(NR [IQR 22.0–NR] vs 10.5 months [IQR 4.6–NR])

## pMMR 1L advanced/recurrent EC

carboplatin/paclitaxel  
+ IMFINZI<sup>®1\*</sup>  
+ LYNPARZA<sup>®2\*\*</sup>

**Extended mPFS vs CP alone<sup>3§†</sup>**  
mPFS 15.0 months vs 9.7 months  
HR: 0.57 (95% CI:0.44 – 0.73)

**More than double mDoR vs CP alone<sup>4§†</sup>**  
mDoR 18.7 months vs 7.6 months  
(18.7 months [IQR 8.0–NR] vs 7.6 months [IQR 5.1–13.1])

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

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

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







# Vaginisme: intersectionnalité du trouble, quand l'anatomie dit non



Le vaginisme existe toujours. Faut-il dès lors continuer à imposer aux femmes la pénétration vaginale ou bien le désir de pénétration vaginale? Par ailleurs, l'innervation du vagin est essentiellement viscérale, et lui confère peu de sensibilité, permettant le port d'un tampon ou d'un anneau vaginal. Pour quelle raison, dans ces conditions, imposer la pénétration d'un organe peu sensible pour rechercher le plaisir? Nous revenons avec le Dr Danielle Choucroun sur ces deux questions inaugurales de ce travail sélectionné pour le 31<sup>e</sup> *World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI)* du 23 au 25 novembre 2023 à Vienne.

Le Collège de Gynécologues Obstétriciens français (CNGOF) propose une définition du vaginisme sur son Espace Grand Public accessible en ligne. Le vaginisme concernerait 1% des femmes en âge de procréer et 6 à 15% des consultations en sexologie.

**Il s'agit avant tout d'éliminer une cause anatomique ou lésionnelle qui a pu être ignorée ou négligée.**

Le vaginisme est présent dans le DSM-5 de l'*American Psychiatric Association*, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, laissant ainsi sous-entendre son étiopathogénie. Selon le

CNGOF, «le vaginisme pourrait ainsi se définir comme une peur panique de la pénétration».

## Anatomophysiologie

Sur le plan anatomophysiologique, le vaginisme consiste en une tension involontaire des muscles pelviens, se produisant lorsque la personne cherche à introduire quelque chose dans son vagin (doigt, tampon, objet), ou encore lors d'une relation sexuelle, lorsque le ou la partenaire tente une pénétration vaginale par le pénis, un dildo ou les doigts.



La pénétration du vagin est impossible ou douloureuse, empêchant sa stimulation lors de l'acte sexuel. Le vaginisme peut être situationnel: ainsi, l'examen au speculum est possible, la pénétration anale est possible, mais la pénétration vaginale par le pénis est toujours un échec.

### Examen clinique avant tout

Lorsqu'une personne consulte pour rapport sexuel difficile ou impossible, **la pierre angulaire de cette consultation est l'examen clinique**, y compris s'il y a déjà eu un suivi à ce sujet.

Le vaginisme est-il primaire - il n'y a jamais eu de pénétration vaginale satisfaisante, ou bien secondaire - la pénétration vaginale est devenue douloureuse ou impossible après une période de rapports sexuels harmonieux?

La nuance entre **vaginisme primaire et secondaire** est parfois délicate : des personnes peuvent considérer que la pénétration vaginale est *naturellement*

douloureuse, et l'accepter dans la mesure où le rapport sexuel satisfait le partenaire, en particulier en présence de mutilation génitale féminine.

Puis, au fil du temps, et parfois après obtention des grossesses, le vaginisme devient complet, interdisant tout rapport sexuel pénétratif, car la femme ne veut plus supporter la douleur subie jusque-là.

Il s'agit avant tout d'éliminer une cause anatomique (malformation) ou lésionnelle qui a pu être ignorée ou négligée.

Si le symptôme persiste, l'examen doit être minutieux, avec notamment l'observation attentive du périnée permettant parfois de découvrir un lichen ou une **fissure de la fourchette**, discrète, en coup d'ongle, favorisée par la contraction musculaire périnéale lors de la pénétration.

L'attitude de la personne lors de l'examen apporte une part essentielle du diagnostic. Va-t-elle se laisser examiner sans difficulté, amenant à rechercher notamment une cause infectieuse ou obstétricale au décours d'un accouchement traumatique, ou bien l'examen semble-t-il accepté avec réticence?

La femme s'installe alors lentement et précautionneusement sur la table, la pose du speculum est laborieuse ou impossible. Le vaginisme peut être associé aux douleurs pelviennes chroniques du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou de l'endométriose, et le diagnostic de l'endométriose est parfois épineux, une IRM normale et/ou une cœlioscopie normale ne permettant pas d'exclure cette cause.

### Anamnèse: évitement

L'anamnèse retrouve l'évitement: évitement des consultations gynécologiques, avec un suivi gynécologique parcimonieux ou absent, la patiente arrive en retard au rendez-vous et n'a plus le temps.

Évitement des rapports sexuels avec un début de la vie sexuelle après vingt ans, et/ou des périodes de plusieurs mois ou plusieurs années sans relation sexuelle.

La situation est plus diverse pour la pratique de la masturbation, et l'interrogatoire prévenant peut retrouver l'usage régulier d'un dildo consacré au clitoris, la stimulation intense par les vibrations apportant une sensation d'orgasme d'intensité variable.

Lorsque la sexualité est satisfaisante, les rapports sexuels sont recherchés, parfois au prix de la prise de risque d'une grossesse non programmée ou bien des IST, ou même d'un partenaire satisfaisant sexuellement, mais ne répondant pas aux attentes souhaitées de la relation.

Les périodes d'abstinence sexuelle, l'absence d'intérêt sexuel ou de désir sexuel doivent être investigués, car elles font suspecter la dysfonction sexuelle, ou parfois une identité ou une orientation sexuelle non assumée.

Le vaginisme a souvent été mis en lien avec des antécédents de violence sexuelle. La littérature scientifique met en doute cette interprétation.

Hassam, T., Kelso, E., Chowdary, P., Yisma, E., Mol, B. W., & Han, A. (2020). Sexual assault as a risk factor for gynaecological morbidity: an exploratory systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 255, 222-230.

Le vaginisme répond rarement à une causalité univoque simpliste, mais se situe à la confluence de données concernant l'anatomophysiologie, ses habiletés et ses limites, les processus de socialisation familiaux, scolaires et culturels, la personnalité et ses compétences relationnelles, les événements de vie, sélectionnés ou non par la personne, dans le sens du renforcement des comportements et des croyances.

«Those who did not receive sexual information; those who obtained information about sexuality from the social media; those who had negative thoughts about sexuality due to religious reasons; those who found the genitals and sexuality as disgusting; and those having more feelings of fear and pain are more likely to have vaginismus (...) It may be incomplete to consider vaginismus only as a vaginal entry problem.»

Çankaya, S., & Aslantaş, B. N. (2022). Determination of sexual attitude, sexual self-consciousness, and sociocultural status in women with and without lifelong Vaginismus: a case-control study. *Clinical Nursing Research*, 31 (7), 1340-1351.

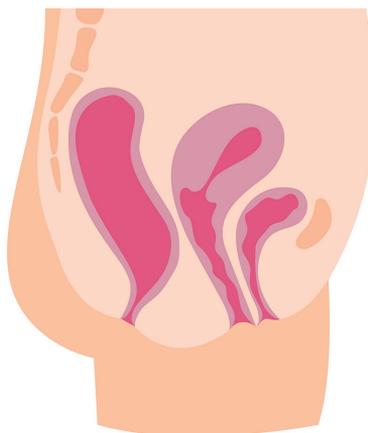
## Intersectionnalité au plan individuel et sociétal

Le vaginisme est bien une situation d'intersectionnalité, non plus au seul niveau sociétal, mais au niveau individuel et sociétal. Le corps, mis sous contrainte *non-éducative*, rencontre un script hétérosexuel passiviste, à savoir la pénétration pénis dans vagin, script utilisé depuis des temps immémoriaux dans l'objectif de la reproduction.

Ce script sexuel, c'est-à-dire ce qu'il convient de faire lors de la rencontre sexuelle, est curieusement maintenu par une grande majorité des personnes hétérosexuelles malgré l'absence de tout désir génésique.

La pénétration pénis dans vagin serait la meilleure méthode pour apporter du plaisir aux partenaires y prêtant allégerance. Autrement dit, l'hétérosexuel, pour se procurer du plaisir, fait comme s'il souhaite une fécondation.

L'homme doit assurer l'érection, ce qui conduit volontiers à l'usage de médicaments en garantissant la qualité, la femme doit se laisser pénétrer vaginalement et a le plus souvent la charge de la contraception du couple. La double charge érection/pénétration vaginale aboutit de fait à la médicalisation du rapport sexuel, afin d'obtenir la relation



normal

sexuelle «agréable et sûre» décrite par le concept de santé sexuelle, notamment grâce au support de la contraception médicale et des IPDE5.

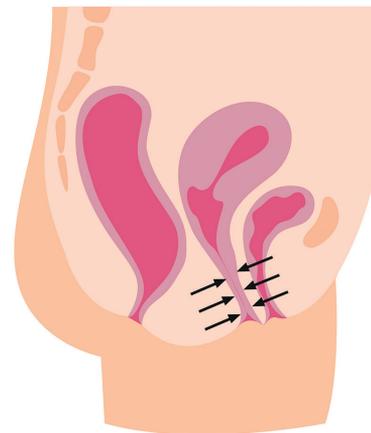
Les ventes des IPDE5, la contraception médicale à destination des femmes, et surtout les ventes de contraception d'urgence en accès sans ordonnance (2,2 millions de boîtes de pilule du lendemain vendues chaque année en France selon HRA Pharma) confirment bien la prévalence du script sexuel de la reproduction chez les personnes qui n'en veulent pas.

## L'hétérosexuel consentant, la «vaginique» serait-elle le jouet d'une Culture rendant «sanitaire» la sexualité humaine?

La personne vaginique choisit volontiers un partenaire peu entreprenant, qui tolère l'absence de rapport sexuel, ou qui lui-même présente une dysfonction sexuelle telle qu'un trouble de l'érection ou une éjaculation rapide.

Le couple peut ainsi se satisfaire d'une sexualité sporadique ou absente, tant qu'il n'y a pas de désir d'enfant, et c'est ce dernier seulement qui les amènera à consulter.

L'introduction du mot vaginisme sur Instagram rapporte en une seconde plus de 50 comptes. La parole des pairs



vaginismus

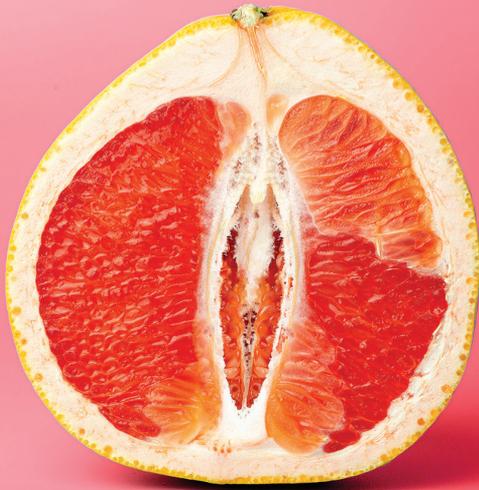
s'est désormais substituée à la parole des experts. Les professionnels de la santé ont-ils échoué à instaurer la confiance?

Les personnes concernées recherchent un accès direct aux informations, la certification scientifique est devenue optionnelle. Le ton familier des échanges sur Instagram, son esprit communautaire, l'absence de jugement, l'usage du pseudonyme encourageant et facilitant le dialogue, estimé défaillant avec les praticien(ne)s.

Le vaginisme est-il davantage présent sur les réseaux sociaux que chez les professionnels de santé? Dans tous les cas, son irruption dans l'espace médiatique profane montre un besoin non satisfait par les structures de santé actuelles.

## Mais que proposent les médecins à une patiente vaginique?

Relaxation pelvienne, massages, lubrifiants, dilatateurs, lidocaïne, et plus récemment la toxine botulique: la personne doit à tout prix perméabiliser son vagin, quitte à le forcer à l'aide de divers instruments ou bien à le rendre insensible ou immobile - la mission est la pénétration.



### Mais où donc peut se trouver le plaisir dans toutes ces manœuvres?

La condition psychologique est pathologisée, légitimant thérapies cognitivo-comportementales, psychotropes, méditation, thérapie sexo-corporelle pour retrouver un «vagin actif».

Il y a volonté scientifique d'**essentialisation de la pénétration vaginale** (essentialisation signifie réduire la personne à une seule dimension), peut-être comme jadis il fallait «normaliser» et éradiquer le désir homosexuel par les «*thérapies de conversion*».

Pourquoi cette injonction à jouir de la pénétration vaginale, et pourquoi vouloir imposer la pénétration vaginale comme norme? Un homme refusant la pénétration anale ou le massage prostatique n'est pas pathologisé.

### Dans l'obsession de la pénétration vaginale, il y a confusion entre plaisir sexuel et reproduction.

A-t-on réellement bien écouté la demande de la personne concernant sa sexualité, et écouté également le partenaire sur son désir et ses pratiques sexuelles?

En sexualité, si le corps ne veut pas, pourquoi l'obliger? Et que recherche réellement la personne, le plaisir sexuel ou bien la reproduction?

Y a-t-il un réel intérêt pour la sexualité, ou bien s'agit-il de mimétisme, et la per-

sonne veut faire «comme tout le monde», bien qu'étant asexuelle?

*«Most patients suffering from vaginismus feel sinful, anxious, and incompetent, with reduced self-confidence»*

Yaraghi, M., Ghazizadeh, S., Mohammadi, F., Ashtiani, E. M., Bakhtiyari, M., Mareshi, S. M., ... & Eftekhar, T. (2019). Comparing the effectiveness of functional electrical stimulation via sexual cognitive/behavioral therapy of pelvic floor muscles versus local injection of botulinum toxin on the sexual functioning of patients with primary vaginismus: a randomized clinical trial. *International urogynecology journal*, 30, 1821-1828.

### En guise de conclusion

Les professionnels de la santé doivent établir une relation de confiance avec la patiente, et dans un premier temps thérapeutique, la rassurer. La personne et le couple doivent bénéficier d'une écoute attentive.

La réponse sexuelle est-elle satisfaisante sans pénétration vaginale? «Être normal» est très souvent la préoccupation principale, les personnes doivent être rassurées: il n'y a pas de norme en sexualité, dans les limites du respect d'autrui et de soi.

Il n'y a pas de *to do list* dans le rapport sexuel, et la sexualité humaine est un cheminement vers la découverte de soi

et des autres, dans «le respect, la sécurité, l'absence de discrimination et de violence».

La sexualité humaine est dissociée de la reproduction, les techniques de régulation de la fécondité, décrites depuis l'Antiquité, en témoignent. En consultation, nous ne devons plus confondre pénétration vaginale, plaisir sexuel et désir d'enfant.

Nous ne devons plus confondre demande sexologique et demande génésique. Les thérapeutiques proposées doivent répondre au besoin de la personne et du couple, sans vouloir leur imposer des pratiques normatives qui peuvent être blessantes, et les revendications concernant les «violences gynécologiques» nous ont appris la prudence. Dans certaines situations notamment, l'insémination vaginale peut être un moyen simple et peu coûteux d'obtenir une grossesse, comparativement aux traitements longs et incertains du vaginisme.

Le concept de santé sexuelle a 50 ans. La sexualité n'est-elle que sanitaire? L'omniprésence des questionnements la concernant sur les réseaux sociaux interroge sur les besoins du public profane, et appelle les médecins à la vigilance, pour ne pas abandonner les personnes aux nouveaux gourous mercantiles du sexe.

La situation du vaginisme, tant pour les professionnels de la santé que pour le public, illustre parfaitement l'importance d'une éducation à la sexualité dans toutes les tranches d'âge, pour une sexualité humaine mieux connue et acceptée dans toute sa diversité, et pour un soin centré sur la personne. ■

#### Références:

- Karp, B. I., & Stratton, P. (2023). Applications of botulinum toxin to the female pelvic floor: Botulinum toxin for genito-pelvic pain penetration disorder and chronic pelvic pain in women. *Toxicology*, 230, 107162.
- Kučerová, J. D., Macháč, Š., Vrzáčková, P., Klápilová, K., Kovář, P., Záborská, L., ... & Vrána, T. (2019). Vaginismus-who takes interest in it?. *Ceska gynekologie*, 84(3), 233-239.
- Anđin, A. D., Gün, İ., Sakin, Ö., Çikman, M. S., Eserdağ, S., & Anđin, P. (2020). Effects of predisposing factors on the success and treatment period in vaginismus. *JBRA assisted reproduction*, 24(2), 180.

# Relaxine

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

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

30 comprimés pelliculés

Prix public : € 12,25

N° national : 0243687



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

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Relaxine, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Extrait hydroalcoolique (36.3% V/V) séché de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) (2.25 – 3.6:1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Passion for  
family health

Trenker  
laboratoires



## Inoubliable Château de Chenonceau

Si vous envisagez de visiter les châteaux de la Loire, le Château de Chenonceau est une étape incontournable.



Inspiré d'un palais vénitien, il a été surnommé le «*château des Dames*» par l'histoire de France, car il leur doit tout.

Par la suite, il est embelli par Diane de Poitiers, la maîtresse du roi, qui entame la construction du pont, et par la reine Catherine de Médicis, qui conçoit les deux galeries élégantes traversant la rivière. C'est Catherine de Médicis qui lui confère son architecture unique au monde, semblable à un Ponte Vecchio dans le Val de Loire.

### Une précieuse collection muséale

Chenonceau, véritable galerie d'art, se démarque par l'opulence de ses collections: des tableaux de grands maîtres des XVI<sup>e</sup>, XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles, des

ensembles rares de tapisseries, et un mobilier Renaissance somptueux...

La Galerie Médicis, véritable cabinet de curiosités situé au premier étage du monument, expose également de nombreux trésors ainsi que des documents qui permettent de mieux comprendre les étapes de la construction et les événements marquants de l'histoire du Château.

### Des pièces iconiques

Chef-d'œuvre de la Renaissance, Chenonceau se distingue par la richesse de son histoire, racontée à travers ses pièces: chapelle, chambres, salons et cuisines royales. Catherine de Médicis y séjournait souvent, y organisant des fêtes mémorables, les «*Triumphes*», dans la célèbre salle de bal de la Grande Galerie.



## Des jardins d'exception

Le château est entouré de magnifiques jardins historiques, d'un labyrinthe, d'un jardin musical pour les enfants et d'un potager floral d'un hectare. Le domaine s'est récemment enrichi d'un nouveau jardin, «*Hommage à Russell Page*», célèbre paysagiste anglais, ainsi que d'œuvres du sculpteur François-Xavier Lalanne. Le parc de 80 hectares abrite de nombreux animaux et oiseaux en liberté, où les visiteurs peuvent se promener librement. Le château est également accueillant pour les animaux de compagnie depuis son ouverture au public.



## Un atelier floral unique en Europe

L'art floral est une compétence exceptionnelle du Château, qui possède un atelier où deux fleuristes travaillent quotidiennement. Ils utilisent un potager floral pour créer les magnifiques bouquets qui ornent chaque pièce du monument tout au long de l'année. Les compositions originales de son scénographe floral, Meilleur Ouvrier de France, reflètent la beauté des lieux.

## L'enotourisme au Château de Chenonceau

L'histoire de Chenonceau est marquée par la vigne et le vin. La découverte d'une culture, d'une histoire et d'un patrimoine prend toute sa valeur lorsqu'elle est partagée. La nouvelle AOC Touraine-Chenonceaux offre une harmonie parfaite entre une terre et un château d'exception. L'événement «*Dégustation sous les*

*Étoiles*», rendez-vous nocturne incontournable de l'été dans le Val de Loire, met en scène les vignerons de l'Appellation Touraine-Chenonceaux pour des dégustations dans les jardins illuminés. ■

Le Château accueille des visiteurs toute l'année...  
**Château de Chenonceau**  
 F-37150 CHENONCEAUX  
 info@chenonceau.com  
 chenonceau.com



## Spectacle

### Florent PEYRE

Sans fard et sans artifice, Florent Peyre interprète tous les membres d'une troupe de comédie musicale, un soir de première. Dans une performance époustouflante, il incarne plus d'une vingtaine de personnages et cinq animaux, dont quatre en voie de disparition. Ce spectacle unique mêle one-man-show et pièce de théâtre, offrant une expérience jubilatoire et inoubliable. Florent Peyre, connu pour son talent comique et sa capacité à se transformer en une multitude de personnages, captive son public par son authenticité et son énergie débordante. Chaque personnage est incarné avec une précision et une justesse remarquables, créant un spectacle à la fois drôle, émouvant et profondément humain.

Ne manquez pas cette occasion unique de le voir en action. Préparez-vous à vivre une soirée exceptionnelle, où le rire et l'émotion se mêlent pour créer un spectacle inoubliable.

**Vendredi 17 janvier 2025 au  
CHAPITO du Casino 2000 à 20h30 -  
Tarif: à partir de 32€ - casino2000.lu**



©Henrië Toth @Mudam Luxembourg

## Exposition

### Songs for Gay Dogs

Peuplée d'animaux et de personnages de dessins animés, *Songs for Gay Dogs* est une exposition monographique qui met en lumière l'œuvre récente de Cosima von Bonin (1962, Mombasa). Elle présente en majorité des œuvres créées au cours des dix dernières années, dont plusieurs ont été produites spécialement pour l'exposition, ainsi que quelques œuvres plus anciennes. L'exposition se déploie telle une série de scènes réunissant des personnages familiers, extraits de l'univers de l'animation, de la bande dessinée ou des fonds marins. S'y invitent des figures cultes telles que Daffy Duck et Bambi, aux côtés de poissons, baleines, coquilles Saint-Jacques, lapins, requins et autres cochons.

**Jusqu'au 2 mars 2025 au Mudam  
Luxembourg - mudam.com**

## Concert

### Lenny Kravitz

Lauréat de quatre *Grammy*® Awards, Lenny Kravitz a été honoré cette année d'une étoile sur le *Hollywood Walk of Fame* et a reçu le «*Music Icon Award*» lors des *People's Choice Awards 2024* ainsi que le «*Best Rock Award*» du CFDA (*Fashion Award*). Il a également performé lors de la cérémonie d'ouverture de la finale de l'UEFA *Champions League*. Cet été, Lenny Kravitz a parcouru l'Eu-

rope avec sa tournée *Blue Electric Light Tour*, offrant des concerts mémorables notamment en France, aux Eurockéennes, au Main Square et à Musilac. Le public a pu découvrir les morceaux préférés de son nouvel album ainsi que ses plus grands classiques.

Kravitz est réputé pour ses performances live électrisantes et charismatiques. C'est un multi-instrumentiste talentueux qui interagit constamment avec ses fans.

Ne manquez pas cette opportunité unique de voir Lenny Kravitz en live et de vivre une expérience musicale inoubliable! Il faut le voir au moins une fois...

**Mardi 4 mars 2025 au Galaxie  
d'Annéville - label-ln.fr**



# MAG VOTRE ALLIÉ DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIUM

Concentration plasmatique maximale  
atteinte en 60-90 minutes



GRAMPES  
MUSCULAIRES

ANXIÉTÉ LÉGÈRE

NERVOSITÉ



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

# ICP4Rare

## Améliorer le parcours de soins des patients atteints de maladies rares

Si le terme «rare» peut laisser penser qu'il s'agit d'une minorité, la réalité est toute autre. Rien qu'au Luxembourg, environ 30.000 personnes<sup>1</sup> vivent avec une maladie rare et, à l'échelle mondiale, ces maladies touchent environ 300 millions de personnes<sup>2</sup>. Cela signifie que, collectivement, les maladies rares sont loin d'être rares !

L'origine des maladies rares n'est pas encore bien comprise, mais la recherche indique que plus de 80% d'entre elles ont une origine génétique<sup>3</sup>. Nombre d'entre elles résultent de mutations, qui perturbent les instructions vitales nécessaires au bon fonctionnement de notre organisme. Cela peut entraîner toute une série de problèmes de santé dont la gravité et les manifestations varient considérablement.

### Quand les maladies rares sont-elles généralement identifiées ?

Les maladies rares sont généralement identifiées très tôt. En effet, 70 % de la population touchée sont des enfants et, tragiquement, un enfant sur trois atteint d'une maladie rare ne vit pas jusqu'à son cinquième anniversaire<sup>4</sup>. Cependant, les maladies rares sont souvent diagnostiquées beaucoup plus tard que prévu. Il peut s'écouler beaucoup de temps entre l'apparition des premiers symptômes et le moment où les médecins découvrent ce qui ne va pas. Malheu-

reusement, de nombreux enfants vivent longtemps sans diagnostic confirmé, traversant ce que l'on appelle une «odyssee diagnostique». En Europe, **il faut en moyenne près de cinq ans pour obtenir un diagnostic confirmé**<sup>5</sup>. Cette odyssee diagnostique prolongée peut avoir de graves répercussions sur la santé physique et le bien-être émotionnel des enfants et de leurs familles.

### Quelles sont donc les initiatives en cours au Luxembourg pour relever ce défi ?

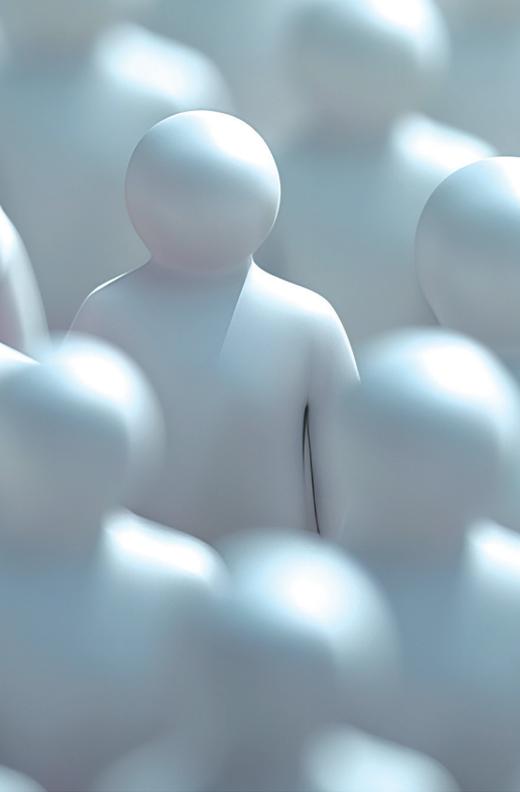
En réponse à ce problème urgent de santé publique, le *Luxembourg Institute of Health* (LIH), en collaboration avec l'Université du Luxembourg et l'Université de Porto, a lancé une étude de recherche intitulée «Développement d'un modèle de parcours diagnostique au Luxembourg pour les patients pédiatriques présumés atteints de maladies rares». L'objectif de cette étude est de développer un parcours diagnostique organisé qui guide les patients depuis

leurs premiers symptômes jusqu'à un diagnostic confirmé, en veillant à ce qu'ils reçoivent des soins en temps utile, coordonnés et appropriés.

Cette étude fait partie d'un programme de doctorat en recherche clinique et en services de santé. Cette étude vise à développer un parcours diagnostique consensuel et organisé pour les enfants suspectés d'être atteints d'une maladie rare. L'objectif est de créer un cadre structuré pour promouvoir l'identification précoce de ces maladies en fournissant des soins coordonnés et multidisciplinaires et en intégrant des tests et des services de soutien appropriés et coordonnés.

### Comment l'équipe de recherche va-t-elle développer le parcours diagnostique ?

L'équipe de recherche utilise une approche progressive pour développer le parcours diagnostique, en se basant sur trois éléments essentiels: **les données**



probantes, l'expertise clinique et les besoins et préférences des patients<sup>6</sup>.

Voici comment elle prévoit de procéder:

#### 1. Comprendre ce qui existe dans la littérature scientifique:

L'équipe de recherche examinera la littérature existante pour voir quels parcours diagnostiques ont déjà été publiés. Cela l'aidera à identifier les thèmes communs et à comprendre quelles méthodes sont susceptibles d'améliorer les soins des patients. Elle évaluera également si ces parcours pourraient fonctionner dans le système de santé luxembourgeois.

#### 2. Recueillir des informations:

L'équipe de recherche mènera des entretiens semi-structurés (c.-à-d. semi-guidés) et des groupes de discussion. Elle s'entretiendra avec des patients et des parents ou des aidants afin d'entendre leurs expériences, et de recueillir les observations des professionnels de la santé qui travaillent avec ces patients.

**3. Analyse et développement:** Au cours de la phase suivante, l'équipe de recherche analysera les informations recueillies lors de la revue de la littérature scientifique, des entretiens et des groupes de discussion. Elle uti-

lisera ces résultats pour élaborer un premier parcours diagnostique.

#### 4. Finaliser le parcours diagnostique:

Au cours de la dernière phase, elle travaillera avec un comité consultatif composé de divers experts, notamment des pédiatres, des généticiens cliniques, des chercheurs, des représentants de patients et des membres d'associations de patients. Ensemble, ils affineront le parcours diagnostique pour en garantir l'efficacité. Cet effort de collaboration vise à créer un parcours diagnostique valide, cohérent et consensuel pour les patients pédiatriques avec suspicion d'une maladie rare.

#### Comment pouvez-vous participer à cette étude?

**Pour les familles:** Si vous êtes parent d'un enfant atteint d'une maladie rare ou si votre enfant n'a pas reçu de diagnostic depuis plus d'un an, votre participation peut avoir un réel impact. En participant à un entretien avec une infirmière de recherche clinique, vous partagerez votre parcours unique au cours du processus diagnostique. L'entretien aidera l'équipe de recherche à identifier les défis auxquels vous êtes confronté et à comprendre quels sont vos besoins non satisfaits au cours de ce processus diagnostique. Votre vécu et vos idées contribueront à améliorer le processus de diagnostic pour d'autres familles se trouvant dans des situations similaires.

#### Pour les professionnels de la santé:

Nous invitons les professionnels de la santé de différents domaines - pédiatres, infirmières, travailleurs sociaux, psychologues, généticiens ou gestionnaires de services de santé - ayant au moins deux ans d'expérience dans le domaine des maladies rares à se joindre à nos groupes de discussion. Votre expertise est essentielle pour identifier les obstacles et les facilitateurs au cours du parcours diagnostique. Par le biais d'un dialogue collaboratif, nous souhaitons mettre en évidence les éléments essentiels susceptibles d'améliorer la communication et la coordination entre les prestataires de

soins de santé, afin d'améliorer en fin de compte l'expérience diagnostique globale des patients.

### L'impact de votre participation

Votre participation à cette étude ne se limite pas à la collecte de données dans le cadre de l'entretien et des groupes de discussion; il s'agit de faire une vraie différence dans la vie des familles touchées par les maladies rares. En partageant vos expériences et vos points de vue, vous pouvez nous aider à mettre au point un processus de diagnostic plus efficace et qui garantit des soins et un soutien en temps utile aux personnes qui en ont besoin.

### Ensemble, nous pouvons faire la différence!

Votre participation est essentielle à l'élaboration d'un processus de diagnostic plus efficace pour les maladies rares. En travaillant ensemble, nous pouvons faire en sorte que les familles reçoivent en temps voulu le soutien et les soins dont elles ont besoin. Si vous souhaitez contribuer à cette recherche essentielle, n'hésitez pas à nous contacter en utilisant les coordonnées ci-dessous: ■

#### Équipe de recherche:

Clinical and Epidemiological Investigation Center (CIEC)

6A, Rue Nicolas-Ernest Barblé,

L-1210 Luxembourg

Téléphone : +352 26970-400

E-mail: [icp4rare@ih.lu](mailto:icp4rare@ih.lu)

Nous vous remercions de vous joindre à nous dans cette importante mission visant à améliorer le diagnostic des personnes atteintes de maladies rares. Votre voix compte!

#### Références:

1 PNMR Luxembourg (2018-2022).

2 Nguengang Wakap S, et al. (2020) Eur J Hum Genet.

3 Fu MP, et al. (2023) Front Genet

4 Baumbusch J, et al. (2019) Journal of Genetic Counseling.

5 Faye F, et al. (2024) Eur J Hum Genet.

6 Talarico R, et al. (2020) Orphanet Journal of Rare Diseases.

## Décembre 2024

### Mercredi 18 décembre de 13h à 14h LES SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA KANNERKLINIK

Thème: Facteurs humains en salle de réanimation

Orateur: Dr Céline Themelin

Lieu: Salle de réunion au -1 de la Kannerklinik, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Info: chl.lu

## Janvier 2025

### Du samedi 11 janvier au samedi 15 novembre 2025 FORMATION EN SOINS PALLIATIFS ET ACCOMPAGNEMENT DE FIN DE VIE POUR MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Lieu: Haus Omega 80, rue de Hamm, 1713 Luxembourg

Info: alformec.lu

### Mercredi 15 janvier LET'S TALK ABOUT SEX! LES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

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

L-1531 Luxembourg

Info: cesas.lu



**Wasabee**  
Health Solution

Réinventez l'attente

## Février 2025

### Samedi 8 février 2025 MATINÉE GUIDELINES

Lieu: Cercle Cité, 3 rue Genistre,  
Luxembourg-ville

Info: www.slcardio.lu



## Mars 2025

### Mardi 11 mars 2025 de 19h à 20h30 MISSION HUMANITAIRE AUX ENFANTS DU VIETNAM: TRAITEMENT CHIRURGICAL DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ET DES SÉQUELLES TRAUMATIQUES DES ENFANTS DEPUIS 2006 (HYBRIDE)

Lieu: Hôpital Kirchberg - Auditoire Hôpital Kirchberg, 1<sup>er</sup> étage

Info: hopitauxschuman.lu

## Avril 2025

### Mardi 22 avril 2025 de 19h à 20h30 POURQUOI LA PROTHÈSE D'ÉPAULE EST MOINS POPULAIRE QUE LA PROTHÈSE DE HANCHE À RÉSULTAT COMPARABLE? (HYBRIDE)

Lieu: Hôpital Kirchberg - Auditoire Hôpital Kirchberg, 1<sup>er</sup> étage

Info: hopitauxschuman.lu



**Rédaction**  
redaction@semper.lu

**Régie commerciale**  
sales@semper.lu

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



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



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

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

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

# AURIEZ-VOUS SUSPECTÉ UNE ATAXIE DE FRIEDREICH (AF) CHEZ CES PATIENTS\* ?



**FILIPPO**  
diagnostiqué à 19 ans\*

*“J’avais des problèmes d’équilibre, en particulier quand je courais ou quand je me trouvais dans un environnement faiblement éclairé.”*

**ELIZABETH**  
diagnostiquée à 18 ans\*

*“Après un contrôle à la suite d’une fracture du fémur, le chirurgien m’a indiqué qu’il avait remarqué quelque chose d’inhabituel concernant mon équilibre et a évoqué la possibilité d’une AF.”*



**SERGIO**  
diagnostiqué à 13 ans\*

*“Je trébuchais, je ne parvenais pas à coordonner correctement mes mouvements, mais je pensais que j’étais simplement maladroit.”*

L’**Ataxie de Friedreich (AF)** est une forme rare et héréditaire d’ataxie neurodégénérative progressive associée à une altération de la coordination musculaire et à une perte de fonction au fil du temps.<sup>1</sup> Mais bien qu’il s’agisse de l’ataxie héréditaire la plus courante, l’AF reste souvent non diagnostiquée pendant des années.<sup>2,3</sup>

## Lorsque vous voyez une combinaison de ces symptômes chez l’adolescent ou le jeune adulte, pensez à l’AF



**Chutes et troubles de l’équilibre**<sup>5,6</sup>



**Fatigue et épuisement après une activité physique**<sup>4,7</sup>



**Troubles d’élocution**<sup>4,6</sup>



**Perte de réflexe**<sup>5,6</sup>



**Perte sensorielle**<sup>5,6</sup>



**Scoliose latérale**<sup>4,6</sup>



**Cardiomyopathie**<sup>6,8</sup>

Et demandez la confirmation d’AF avec un test génétique spécifique.



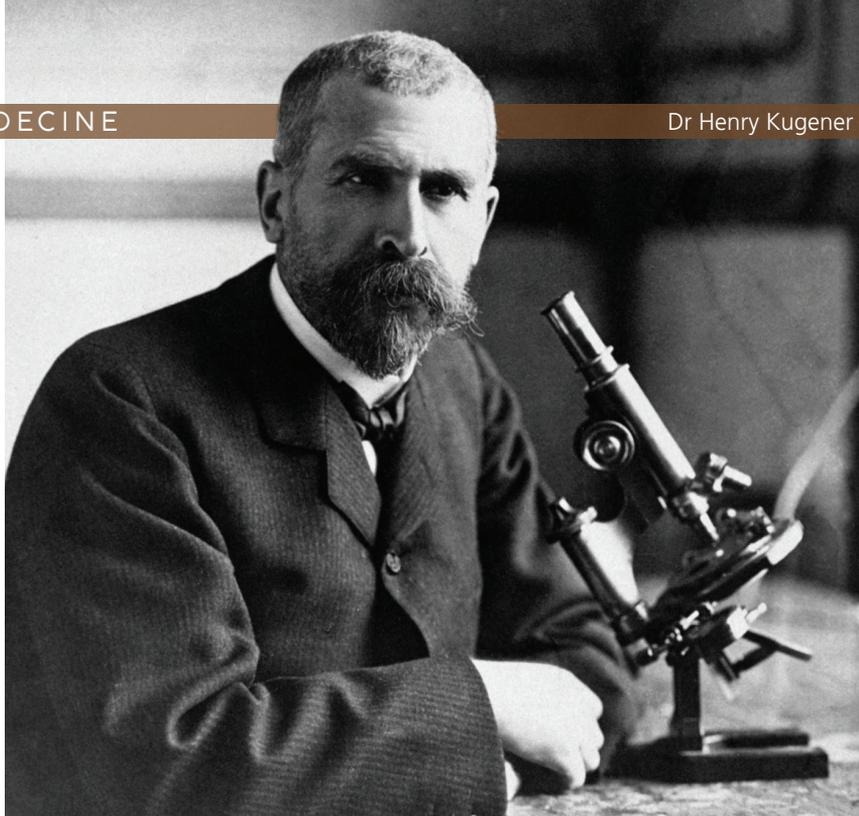
Visitez **ThinkFA** maintenant pour en savoir plus sur l’identification des signes d’AF et son diagnostic.

**Pensez-y ! Plus l’AF sera confirmée précocement, plus rapidement votre patient pourra accéder à des soins adaptés afin de retarder l’évolution de sa maladie.**<sup>1-5</sup>

\*Les personnes présentées sont de vrais patients atteints d’AF.

### Références :

1. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):222–234. 2. Williams CT, De Jesus O. Friedreich Ataxia. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. 3. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich’s Ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):198. 4. National Institutes of Health. Friedreich Ataxia. Available at: <http://ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia>. Accessed April 2024. 5. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):245–57. 6. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, et al. Clinical features of Friedreich’s ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem.* 2013;126 Suppl 1:103–17. 7. Seabury J, Alexandrou D, Dilek N, et al. Patient-Reported Impact of Symptoms in Friedreich Ataxia. *Neurology.* 2023;100(8):e808–e821. 8. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, et al. Heart disease in Friedreich’s ataxia. *World J Cardiol.* 2019;11(1):1–12.



R

## oux et son sérum

Le mot «couenne» est issu du latin *cutina* pour désigner la peau. Au Moyen Âge le terme s'appliquait à tout ce qui ressemblait à une peau, en particulier aux membranes «couenneuses» qui obstruaient la gorge dans une maladie des enfants, une maladie que de nos jours nous appelons «diphtérie». Dans les pays germanophones, elle portait le nom de «Häutige Bräune» ou «Halsbräune» du fait des membranes brunâtres.

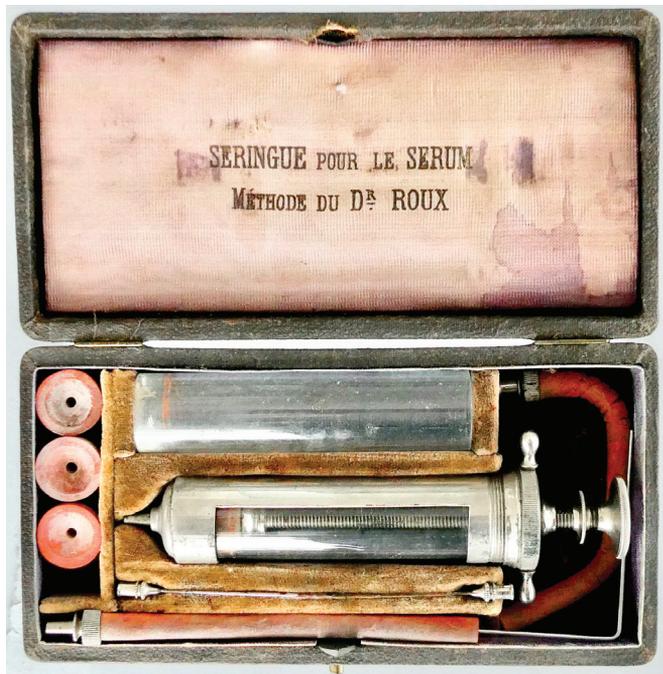
**Le résultat était spectaculaire: sur les 448 enfants bénéficiant du traitement, 109 seulement succombaient - parmi les enfants traités entre février et juillet 1894 la mortalité diminua donc de moitié par rapport à la normale.**

Une ribambelle de traitements fut proposée, le signe qu'aucun ne persuada! La maladie se traitait à la chrétienne en priant Saint Blaise de bien vouloir intervenir chez le Tout-puissant ou avec des médicaments de type grand-mère: *"Man nehme das Weiße von einem Ei, mische einen Eßlöffel voll Salz dazu, rühre dies durcheinander und fege solches auf Fließpapier, binde es dann mit einem dicken Tuche um den Hals, und lege, sich dann zu Bette, worauf in zwei Stunden Linderung eintreten muß"* (Salzburger Volksblatt du 27 février 1873) - le blanc d'oeuf salé appliqué sur le cou. Le traitement le plus répandu était celui avec la tisane de la prunelle vulgaire. Quid des médecins? Après avoir observé une épidémie couenneuse en 1818, Pierre Bretonneau (1778-1862), un médecin originaire de la ville de Tours, créa

le terme de diphtérie (du grec «*diphteria*» qui signifie membrane). Sa communication en 1821 à l'Académie de Médecine n'obtint pas un franc succès. Avec son élève Velpeau il allait alors exhumer des cadavres d'enfants enterrés le jour même ou la veille afin de décrire plus précisément la localisation des lésions. Bretonneau put enfin faire la première description complète de la maladie dans un ouvrage publié en 1826.

### Définition clinique

La diphtérie, angine avec formation de fausses membranes à l'entrée des voies respiratoires, continuait à tuer un enfant infecté sur deux par asphyxie (diphtérie laryngée ou «croup»). Le bacille responsable fut découvert par les Allemands Edwin Klebs (1834-1913) et Friedrich



*Coffret avec flacon Durit réglable, 2 canules, flacon de réserve dans son étui d'origine. Le sérum était initialement injecté dans la graisse sous-cutanée du flanc, parfois par voie intraveineuse dans les cas très aigus. Un enfant devait subir une à trois injections de 20 millilitres cubes chacune. Pour ce faire, plusieurs adultes s'accrochaient au malade ...*

Loeffler (1852-1915) en 1884.

En 1889, confirmant une conjecture de Loeffler; le Français Pierre Paul Emile Roux (1853-1933), démontre au Laboratoire de l'École Normale - assisté d'Alexandre Yersin (1863-1943) - que la maladie n'est pas provoquée directement par le bacille, mais par la toxine qu'il produit - ils arrivent même à isoler cette toxine, une première dans l'histoire de la bactériologie.

En 1890, Ludwig Brieger (1849-1919), grand spécialiste des poisons utilisés par les chasseurs africains, et Carl Fraenkel (1861-1915), collaborateur de Robert Koch à Berlin depuis 1885, préparèrent, à partir de cultures de bacille diphtérique, une substance toxique, qu'ils appelèrent toxalbumine, qui, quand elle est injectée à des doses appropriées aux cobayes, immunisait ces animaux contre la diphtérie. Les Allemands tirèrent immédiatement parti de cette découverte et produisirent un sérum capable de neutraliser les toxines: les travaux de Emil von Behring (1854-1917) et de Shibasabur Kitasato (1853-1931), publiés en 1890, démontrent la présence d'antitoxines, dont la nature est alors inconnue, dans le sérum des animaux immunisés contre la diphtérie.

À Paris pendant ce temps, on perdait du temps de recherche précieux en créant

l'Institut Pasteur - Roux sera bloqué par ce dossier de 1888 à 1891.

Emile Roux (1853-1933) était né à Confolens en Charente le 17 décembre 1853, fils du principal du collège local. En 1878, il était «aide de clinique» à l'hôtel-Dieu de Paris - à ses heures libres il assistait aux communications de l'Académie de médecine. Un beau jour il rencontra par pur hasard, dans une rue de Paris, son maître de Clermont-Ferrand, Emile Duclaux (1840-1904) qui était professeur à la Sorbonne entretemps: Duclaux de le recommander à Louis Pasteur (1822-1895), qui cherchait des assistants - et Pasteur l'engagea comme préparateur. Roux d'aspirer aux grades académiques et de soutenir une thèse de doctorat en 1883: «Nouvelles acquisitions sur la rage». Il est mort le 3 novembre 1933 à Paris, ancien chef de l'Institut Pasteur dont il avait repris la direction en 1904.

### La percée du sérum antidiphtérique

L'Allemagne avait une longueur d'avance sur son rival éternel, la France. Des guérisons miraculeuses avec le sérum furent signalées à Berlin - une situation intenable pour la «Grande nation» - la presse française de demander instamment un changement.

Le hasard voulut qu'une épidémie de diphtérie grave sévit à Paris de 1890 à 1893.

Avec Edmond Nocard (1850-1903), professeur à l'École vétérinaire d'Alfort, Roux entreprit d'immuniser des chevaux afin d'obtenir les quantités de sérum nécessaires. À la va-vite et sans les études en double aveugle indispensables du point de vue scientifique, il se lançait dans cette production de l'antitoxine. Ayant soumis des chevaux à des injections progressives de toxine diphtérique, il provoqua chez ceux-ci la formation d'antitoxines et utilisa leur sérum sanguin pour fournir à l'organisme des malades des moyens de défense qui lui faisaient défaut.

Le 1<sup>er</sup> février 1894, il put transporter «sur le haut de la tête» le premier chargement de flacons remplis de sérum à l'hôpital des Enfants Malades où des enfants diphtériques attendaient avec impatience leur traitement. L'essai clinique fut entrepris par Louis Martin et Auguste Chaillou (1866-1915), deux internes de l'hôpital. Le résultat était spectaculaire: sur les 448 enfants bénéficiant du traitement, 109 seulement succombaient - parmi les enfants traités entre février et juillet 1894 la mortalité diminua donc de moitié par rapport à la normale. Lors du congrès international d'hygiène et de démographie tenu à Budapest en septembre 1894, Roux put rendre compte, le 2 septembre, avec fierté de ses succès et récolter les ovations.

Devant ce succès thérapeutique, une souscription fut ouverte par *Le Figaro*. Les lecteurs du quotidien étaient invités à envoyer leur obole pour la diffusion du vaccin de la diphtérie. La souscription procura un million de francs à l'Institut Pasteur et permit l'achat de chevaux: Roux avait calculé que 130 à 140 chevaux suffisaient pour alimenter toute la France, chaque cheval produisant 3 litres de sérum par mois.

On assista par la suite à la construction d'écuries et de laboratoires à Marnes-la-Coquette destinés à produire le sérum antidiphtérique à grande échelle et de répondre aux demandes de plus en plus nombreuses des hôpitaux. ■

# PRÊTS POUR 2025 ?



# Comment consolider l'héritage familial ?



Profitez d'une expertise globale en planification patrimoniale, incluant la gestion d'actifs internationaux, la planification successorale du patrimoine privé et professionnel, et la préservation d'un héritage pour les générations futures.

[bil.com/entrepreneur](https://bil.com/entrepreneur)

Tout commence par une conversation





## TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ENDOMÉTRIOSE À L'AIDE DE LA THÉRAPIE COMBINÉE AVEC RÉLUGOLIX : PERSPECTIVES ISSUES DE LA PRATIQUE CLINIQUE

*À l'occasion du congrès ESHRE 2024, le symposium sponsorisé par Gedeon Richter s'est intéressé de plus près au traitement symptomatique médicamenteux de l'endométrie, et plus particulièrement à l'efficacité et la sécurité de la thérapie combinée avec rélugolix (Ryeqo®), qui associe un antagoniste de la GnRH, le rélugolix, à une faible dose d'œstradiol et d'acétate de noréthistérone<sup>1</sup>. Des expériences cliniques ont en outre été présentées sur la base de trois cas de patientes chez qui le Ryeqo® a été utilisé pour le traitement symptomatique de l'endométrie.*

Le professeur Stefan Renner (du service de gynécologie et obstétrique de l'hôpital de Böblingen, en Allemagne) a expliqué que les traitements symptomatiques médicamenteux de l'endométrie consistent en des traitements non spécifiques, comme les AINS ou autres analgésiques, ou en des traitements hormonaux spécifiques<sup>2</sup>. Le traitement par contraceptifs hormonaux est souvent préconisé, malgré l'absence d'indication formelle et la rareté des données cliniques en termes d'efficacité. Le progestatif diénogest est homologué pour le traitement de l'endométrie, mais à l'instar de tout médicament, les patientes doivent être averties des effets secondaires. Une autre catégorie de médicaments regroupe les agonistes et les antagonistes de la GnRH. Contrairement aux agonistes de la GnRH, qui provoquent initialement une poussée d'œstradiol, les antagonistes de la GnRH entraînent une suppression immédiate et réversible de la sécrétion de gonadotrophines, ce qui se traduit par une réduction rapide de l'œstradiol et de la progestérone. En outre, les antagonistes de la GnRH peuvent être pris par voie orale plutôt que sous forme d'injection, comme c'est le cas pour les agonistes.

La nouvelle thérapie combinée avec rélugolix (TC ; Ryeqo®), basée sur l'antagoniste de la GnRH rélugolix, est particulièrement prometteuse, souligne le professeur Renner. L'association de rélugolix et d'une faible dose d'œstradiol (1 mg) comme traitement d'appoint permet de prévenir les symptômes hypo-œstrogéniques tels que la perte osseuse et les symptômes vasomoteurs. Pour prévenir la croissance de l'endomètre causée par l'œstradiol, 0,5 mg

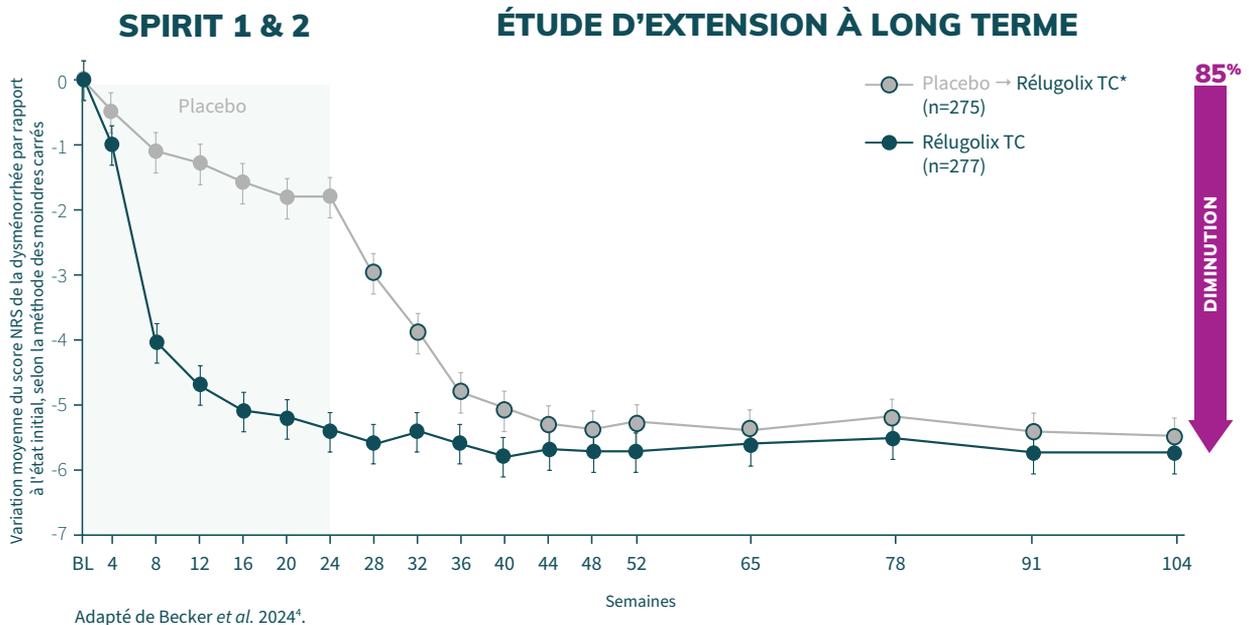
d'acétate de noréthistérone, un progestatif bien connu, a été ajouté. Le rélugolix et la thérapie d'appoint sont donc combinés en un seul comprimé oral, contrairement aux agonistes de la GnRH injectables, qui ne peuvent être utilisés qu'en tant que traitement à court terme s'ils ne sont pas associés au traitement d'appoint. Le professeur Renner estime qu'à l'avenir, cela pourrait entraîner une modification des options de traitements médicamenteux de l'endométrie symptomatique.

L'efficacité et la sécurité du rélugolix TC ont été examinées de manière approfondie dans le cadre de l'étude de phase 3 SPIRIT. Les participantes ont reçu un placebo rélugolix TC pendant 24 semaines, ou bien l'antagoniste de la GnRH rélugolix en monothérapie pendant 12 semaines, suivi de 12 semaines de rélugolix TC. Cette étude a été suivie d'une étude d'extension à long terme dans le cadre de laquelle l'ensemble des participantes a reçu le rélugolix TC pendant 80 semaines supplémentaires (période de traitement totale de 2 ans)<sup>3,4</sup>. Les critères d'évaluation co-primaires étaient la proportion de répondeuses pour la dysménorrhée et les douleurs pelviennes non menstruelles. La dysménorrhée est passée rapidement de sévère à légère, avec une réduction de 75 % après 24 semaines de traitement par rélugolix TC, et de 85 % après 2 ans<sup>3,4</sup> (voir illustration). Les douleurs pelviennes non menstruelles ont également diminué de manière rapide et significative. Le nombre de patientes ne prenant pas d'analgésiques a augmenté de manière significative dans le groupe prenant rélugolix TC<sup>3,4</sup>. L'incidence des effets indésirables liés au rélugolix TC était similaire à celle du groupe placebo, les maux de tête et les bouffées de chaleur étant les effets indésirables les plus fréquemment rapportés<sup>3,4</sup>. Un traitement par rélugolix TC pendant 24 semaines a entraîné une réduction initiale de < 1 % seulement de la densité minérale osseuse, et celle-ci est restée stable pendant toute la période d'étude, soit 2 ans<sup>3,4</sup>. Une étude clinique supplémentaire montre également que rélugolix TC a un effet contraceptif<sup>5,6</sup>.

### Expériences cliniques avec rélugolix TC

Le professeur Renner a présenté trois cas de patientes auxquelles rélugolix TC a été administré pour traiter une endométrie symptomatique. Le premier cas concernait une femme de 27 ans (G0 P0), qui présentait des symptômes graves depuis ses premières menstruations. Elle a subi sa première laparoscopie en 2021 et le diagnostic d'endométrie a été posé. Quelques mois plus tard, une deuxième laparoscopie a permis de diagnostiquer une endométrie infiltrante profonde (EIP). Une résection complète des lésions d'endométrie a été effectuée. En 2023, cette femme s'est à nouveau présentée au service des urgences, où une cystite, une gastrite et une constipation ont été diagnostiquées. Un traitement à base d'analgésiques, d'antibiotiques et de pantoprazole a été mis en place et la patiente a été hospitalisée pendant un mois. Fin 2023, après plusieurs semaines de douleurs pelviennes diffuses, de vomissements, de céphalées, de dyspnée et de douleurs épigastriques persistantes, elle s'est présentée pour sa première consultation dans le service du professeur Renner. Elle était alors sous traitement au diénogest depuis un certain temps, mais sans résultat. Une échographie a révélé la présence d'un nouveau nodule endométriosique dans l'utérus. Un traitement par Ryeqo® a été mis en place en accord avec la patiente. Malgré une certaine amélioration, celle-ci s'est à nouveau présentée quelques semaines plus tard en raison de douleurs pelviennes et une intervention chirurgicale a été programmée. En plus du nodule vaginal, un nodule a été découvert à l'arrière de l'intestin, et tous deux ont été enlevés. La patiente a poursuivi le traitement au Ryeqo® et lors de la dernière consultation, soit trois mois après l'opération, elle ne présentait plus aucun symptôme de douleur, ni de saignement, et aucun effet secondaire n'a été constaté. Le professeur Renner estime qu'elle peut poursuivre le traitement à plus long terme.

**Illustration : La dysménorrhée est passée rapidement de sévère à légère : une réduction de 75 % après 24 semaines de traitement par rélugolix TC, et de 85 % après 2 ans<sup>3,4</sup>**



Le deuxième cas se rapportait à une femme de 28 ans (G0 P0), qui avait essayé différents contraceptifs oraux depuis l'âge de 15 ans pour traiter des problèmes de dysménorrhée. Après avoir consulté plusieurs gynécologues, ses symptômes persistaient en partie, sans oublier des sautes d'humeur. Elle a fini par abandonner la contraception orale à la suite d'une dépression et d'un burn-out. Un traitement au diénoGEST lui a alors été administré pendant un certain temps. Les symptômes de saignement et la dysménorrhée ont disparu, mais la douleur pelvienne chronique est restée, en plus des sautes d'humeur et de la diarrhée. Après avoir arrêté le diénoGEST, la patiente a essayé un certain nombre de traitements alternatifs. Fin 2023, elle est venue consulter dans le service du professeur Renner en se plaignant de douleurs croissantes, ainsi que de nausées, de tensions dans les seins et de SPM. L'échographie a montré des signes potentiels d'adénomyose légère\*. Au début de l'année 2024, après concertation avec la patiente, le choix s'est porté sur le traitement par Ryeqo®. Lors des consultations, après 2 et 4 mois de traitement par Ryeqo®, les douleurs et les saignements avaient disparu, sans effets secondaires, ni symptômes de postménopause. L'intention est de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la patiente envisage une grossesse.

Le troisième cas concernait une femme de 29 ans (G1 P0), qui présentait des symptômes depuis plusieurs années en dépit de traitements à base de contraceptifs oraux et de diénoGEST. Elle continuait néanmoins à souffrir de douleurs pelviennes chroniques sévères, de dyschésie, de dysurie et de dyspareunie. En mars 2024, elle a subi une laparoscopie dans le service du professeur Renner, au cours de laquelle ont été retirés un kyste endométriosique de 8 cm ainsi qu'une EIP dans la cavité de Douglas. Un diagnostic d'adénomyose étendue a également été posé à ce moment-là. Un traitement postopératoire a été envisagé pour prévenir d'autres lésions utérines et ovariennes et éviter une nouvelle intervention chirurgicale. Le traitement par Ryeqo® a été mis en place en concertation avec la patiente. Après neuf semaines de traitement, cette dernière ne présentait pas d'effets

secondaires graves ni de saignements. Il est prévu de poursuivre le traitement jusqu'à un éventuel désir de grossesse.

Le professeur Renner en conclut que Ryeqo® constitue une nouvelle option thérapeutique majeure. Les données de l'étude de phase 3 indiquent une réduction significative, durable et à long terme de la dysménorrhée, des douleurs pelviennes non menstruelles et de la dyspareunie, ainsi qu'une nette diminution du besoin de recourir à des analgésiques<sup>3,4</sup>. Rélugolix TC a été bien toléré et la densité osseuse est restée stable sur une période de traitement de 2 ans<sup>3,4</sup>. L'expérience du professeur Renner dans sa pratique clinique se révèle d'emblée positive.

\*Études de cas de patientes issues de la pratique clinique du professeur Renner (hôpital de Böblingen, Allemagne). Au sein de l'UE, Ryeqo® est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer pour le traitement des symptômes modérés à sévères de fibromes utérins et pour le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes qui ont déjà reçu un traitement médical ou chirurgical pour cette affection<sup>1</sup>.

#### Abréviations

**GnRH** : gonadotropine releasing hormone (hormone de libération des gonadotrophines); **AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien ; **SPM** : syndrome prémenstruel ; **G** : gravida ; **P** : para

#### Abréviations

1. SmPC Ryeqo, dernière version approuvée
2. <https://www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis>
3. Guidice LC et al. Lancet 2022; 399(9): 2267-79
4. Becker CM et al. Hum Reprod. 2024 Mar 1;39(3):526-537
5. Duijkers I et al. [abstract no. P-287]. Hum Reprod. 2020;35(Suppl 1) <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.248>
6. Lukes A et al. Clin Pharmacokinet. 2023 Aug;62(8):1169-1182

KEDP/DAFMKN/LUX, date de création 11/2024  
© 2024 Gedeon Richter Benelux SRL

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

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

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

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



**AXURA® 20 mg 1x par jour**

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

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

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





GEDEON RICHTER

Health is our mission

# Votre partenaire en gynécologie

Gedeon Richter est fort d'une expérience de plus de 100 ans en gynécologie grâce à une vaste gamme de produits novateurs et fiables dédiés à la santé des femmes à chaque étape de leur vie.



Ryeqo<sup>®</sup>

relugolix, estradiol, and norethisterone acetate



drovelis<sup>®</sup>

drosprénone 3 mg + estérol 14,2 mg

Desorelle<sup>®</sup>

désogestrel + éthinylestradiol

Bellina<sup>®</sup>

éthinylestradiol + acétate de chlormadinone

Evra<sup>®</sup>

norelgestromine + éthinylestradiol



bemfola

folitropin alfa

amelgen<sup>®</sup>

progestérone



ganirelix

GEDEON RICHTER

ganirélix

Gynoflor<sup>®</sup>

estriol + *Lactobacillus acidophilus*

Fluomizin<sup>®</sup>

chlorure de déqualinium

Lenzetto<sup>®</sup>

17 $\beta$ -estradiol

Veillez consulter notre site web pour plus d'informations

