

Semper

LUXEMBOURG

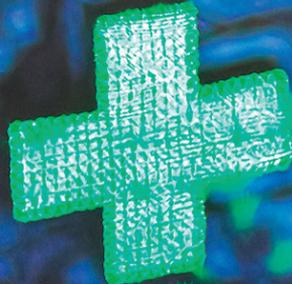
Insuffisance veineuse chronique

Prévalence inquiétante et prise en charge compliquée

ÉVÉNEMENT



- Santé cardiométabolique: le conseil en pharmacie
- Gestion des indisponibilités de médicaments et produits de santé



20^E CONGRÈS FRANCOPHONE D'ALLERGOLOGIE (2e partie)

Urticaire chronique
Asthme, rhinite allergique
Eczéma chronique des mains

CHL: succès et revers de l'immunothérapie après 10 ans en oncologie

Pfizer: chiffres, perspectives et stratégie

Rencontre avec David Lepoittevin et Réginald Decraene

Focus

Alopecia areata: poids de la maladie et dernières évolutions thérapeutiques

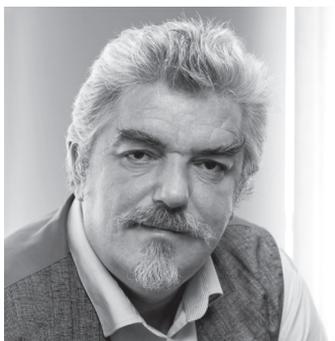
Mais aussi nos pages agenda, sorties, cartoon...

Gynoflor[®]

Fluomizin[®]

 GEDEON RICHTER
Health is our mission

Edito



Prêts pour davantage de synergies?

Le 15 mai dernier, *Semper Luxembourg* organisait sa deuxième grande soirée scientifique à destination des pharmaciens. Au programme: d'une part la prévention cardiovasculaire, en collaboration avec la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, et d'autre part la gestion des indisponibilités de médicaments, avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé.

Car oui, si chez nos voisins belges le corps médical pousse régulièrement des cris d'orfraie lorsque les politiques envisagent de confier des missions de santé aux pharmaciens d'officine, au Luxembourg, la promotion de la santé et la prévention passent avant les réflexes corporatistes.

En matière d'éducation à la santé, comme l'a d'emblée souligné le Dr Bruno Pereira au sujet de la cessation tabagique, la répétition est essentielle: si chaque intervenant de santé - médecin spécialiste, généraliste, pharmacien - répète un message, à un moment donné, le patient finira par comprendre. Et ce qui est vrai en matière de tabagisme l'est également si l'on veut réellement s'attaquer à la non-compliance thérapeutique, au bon usage des antibiotiques ou au suivi des maladies chroniques, telles que le diabète.

À l'heure où, selon les données de la CNS, trop de patients diabétiques ne bénéficient pas d'un contrôle suffisamment régulier de leur hémoglobine glyquée, «il appartient à tous les acteurs de la santé de s'enquérir du "dernier contrôle" de la glycémie ou du profil lipidique», ajoute notre confrère cardiologue. Ceci nous rappelle la réponse formulée par le Dr Marc Keipes, alors que nous lui demandions si l'éducation thérapeutique était l'affaire du médecin: «Oui... mais pas tout seul.» C'était il y a près de quinze ans.

Ce «quelqu'un» pour travailler «avec» le médecin, cela peut être la première ligne officinale. Et comme l'a très justement rappelé lors des échanges la pharmacienne Danielle Becker-Bauer, évoquant le Livre blanc pour la Pharmacie 2030 présenté il y a deux ans par le Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois, les pharmaciens sont prêts à se mettre autour de la table.

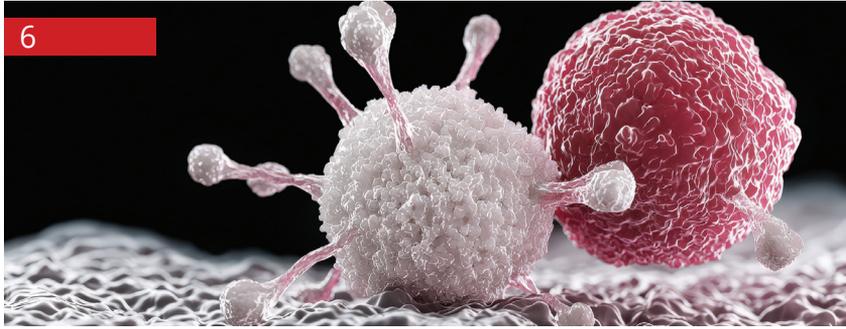
Comme dans d'autres pays, les pharmaciens pourraient accompagner davantage les patients lors de l'instauration d'un nouveau traitement chronique, par exemple. Et ce, dans la continuité et en renforcement de la première information prodiguée par le médecin prescripteur.

Leur engagement et l'apport potentiel d'une véritable digitalisation associée au support d'une intelligence artificielle qui avance à pas de géant sont des atouts pour répondre au défi posé par le vieillissement de la population et le poids croissant des pathologies chroniques.

Les cartes de la santé de demain ne sont pas encore distribuées, mais elles devront l'être entre les mains de tous les acteurs de bonne volonté.

Dr Eric Mertens

Sommaire



6

MEETING

Succès et revers de l'immunothérapie après 10 ans en oncologie
Conférence de formation continue:
Dr Caroline Duhem
Dr Corina Filip
Drs Camila Flores Torres et Patrick Dang



12

ANGIOLOGIE

Insuffisance veineuse
chronique: prévalence
inquiétante et prise en charge
compliquée



20

INTERVIEW

Pfizer: chiffres, perspectives
et stratégie
Rencontre avec David Lepoittevin
et Réginald Decraene



24

FOCUS

- Alopecia areata: le poids
de la maladie et les dernières
évolutions thérapeutiques
- Soirée scientifique avec le
Pr Pierre-Dominique Ghislain



27

20^E CONGRÈS FRANCOPHONE D'ALLERGOLOGIE (2^e partie)

- Urticaire chronique
- Asthme, rhinite allergique
- Eczéma chronique des mains



37

ÉVÈNEMENT

- Santé cardiométabolique:
le conseil en pharmacie
- Gestion des indisponibilités de
médicaments et produits de santé



44

ÉVASION

Voyage sensoriel et
raffinement au Parc Hôtel
Obernai & Yonaguni Spa

48

SORTIES

49

AGENDA

50

CARTOON

CONDITIONNEMENT	PRIX PUBLIC	Remboursement TAUX
Emgality® 120mg stylo pré-rempli	418,94 €	80%

Traitement prophylactique* spécifique contre la migraine à base d'anticorps anti-CGRP



Rapidité et durabilité^{1,2}

Résultats visibles et durables dès la première semaine.



Qualité de vie améliorée³

Emgality® réduit les conséquences de la migraine pendant et entre les attaques.



Fiabilité^{4,5}

Effet à long terme et bonne tolérance avec Emgality®.



Stylo pratique - sans latex⁴

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Emgality 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque stylo pré-rempli contient 120 mg de galcanezumab dans 1 mL de solution. Le galcanezumab est un anticorps monoclonal recombinant produit sur des cellules d'ovaire de hamster chinois. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). La solution est limpide et incolore à légèrement jaune. **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** Emgality est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. **Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine. **Posologie** La posologie recommandée est de 120 mg de galcanezumab en injection sous-cutanée une fois par mois, avec une dose de charge de 240 mg à l'initiation. En cas d'oubli d'administration d'une dose de galcanezumab, le patient doit s'injecter la dose oubliée dès que possible et reprendre ensuite l'administration mensuelle. Le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement. Toute décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas. Par la suite, une évaluation régulière de la réponse clinique au traitement est recommandée. **Personnes âgées (≥ 65 ans)** Les informations chez les personnes âgées de 65 ans et plus sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est requise étant donné que la pharmacocinétique du galcanezumab n'est pas affectée par l'âge. **Insuffisance rénale/insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du galcanezumab chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'existe pas d'utilisation justifiée du galcanezumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans la prévention de la migraine. **Mode d'administration** Voie sous-cutanée. Un patient peut s'injecter lui-même le galcanezumab en suivant les instructions d'utilisation. Le galcanezumab doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, l'arrière du bras ou dans le fessier. Après une formation, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes le galcanezumab si un professionnel de santé estime que cela est approprié. Des instructions complètes sur l'administration sont données dans la notice de l'utilisateur. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Plus de 2 500 patients ont été exposés au galcanezumab dans les études cliniques sur la prophylaxie de la migraine utilisées lors de l'enregistrement initial du galcanezumab. Plus de 1 400 patients ont été exposés au galcanezumab dans la phase en double-aveugle des études de phase 3 contrôlées versus placebo. 279 patients ont été exposés pendant 12 mois. Les effets indésirables rapportés pour les doses de 120 et 240 mg au cours des études cliniques sur la migraine ont été : douleur au site d'injection (10,1%/11,6%), réactions au site d'injection (9,9%/14,5%), vertiges (0,7%/1,2%), constipation (1,0%/1,5%), prurit (0,7%/1,2%) et urticaire (0,3%/0,1%). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2,5% des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables. **Liste tabulée des effets indésirables. Tableau 1. Liste des effets indésirables issus des études cliniques et rapportés en post-commercialisation** Estimation de la fréquence : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie Angioedème
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections gastro-intestinales		Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash	Urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Réaction au site d'injection*			

* Les termes les plus fréquemment rapportés (≥ 1%) ont été : réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, ecchymose au site d'injection, gonflement au site d'injection. **Description d'effets indésirables sélectionnés. Douleur ou réactions au site d'injection** La majorité des réactions liées au site d'injection ont été d'intensité légère à modérée et moins de 0,5% des patients exposés au galcanezumab au cours des études de phase 3 ont interrompu le traitement en raison d'une réaction au site d'injection. La majorité de ces réactions au site d'injection a été rapportée le premier jour de traitement et a disparu dans un délai moyen de 5 jours. Chez 86% des patients ayant signalé une douleur au site d'injection, la réaction est survenue dans l'heure suivant l'injection et a disparu dans un délai moyen d'1 jour. 1% des patients exposés au galcanezumab au cours des études de phase 3 ont présenté une douleur intense au site d'injection. **Urticaire** Bien que les cas d'urticaire soient peu fréquents, des cas graves ont été rapportés dans des études cliniques avec le galcanezumab. **Immunogénicité** Dans les études cliniques, l'incidence du développement d'anticorps anti-galcanezumab pendant la phase de traitement en double aveugle était de 4,8% parmi les patients recevant une injection de galcanezumab par mois (tous sauf un avaient une activité neutralisante *in vitro*). Après 12 mois de traitement, jusqu'à 12,5% des patients traités par le galcanezumab ont développé des anticorps anti-galcanezumab à des titres faibles et ont présenté une activité neutralisante *in vitro* dans la majorité des cas. Toutefois, la présence d'anticorps anti-galcanezumab n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du galcanezumab. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet : www.notifierunefetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/18/1330/001 EU/1/18/1330/002 EU/1/18/1330/005 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DÉRENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 14 novembre 2018 Date du dernier renouvellement : 01 septembre 2023. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01 septembre 2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

Veillez consulter la notice scientifique du produit avant de prescrire.

* Emgality® est indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Références:

1. Camporeale A, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol.* 2018;18(1):188. doi:10.1186/s12883-018-1193-2. 2. Schwedt T, et al. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. *J Headache Pain.* 2021;22(1):15. 3. Lipton RB, et al. Changes in migraine interictal burden following treatment with galcanezumab: Results from a phase III randomized, placebo-controlled study. *Headache.* 2023;63:683-691. 4. Résumé des caractéristiques produit d'Emgality® 5. Detke HC, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018;91(24):e2211-e2221.

Succès et revers de l'immunothérapie après 10 ans en oncologie

Tel était le sujet de la conférence de formation continue organisée en février dernier au CHL, à l'occasion de la journée mondiale contre le cancer. Au programme de la soirée, sous la houlette du Dr Caroline Duhem, médecin directeur du Pôle Kriibszentrum, le positif et le négatif, mais aussi l'identification et la gestion des toxicités liées à l'immunothérapie. Beau programme assuré par trois brillantes présentations du Dr Corina Filip, médecin spécialiste en oncologie médicale, et des Drs Camila Flores Torres et Patrick Dang, médecins en voie de spécialisation en hématologie/hémato-oncologie/cancérologie.



Comme l'a souligné d'emblée le Dr Caroline Duhem dans son introduction, depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie a émergé comme une révolution, tant en termes de résultats que de pratique. Là où autrefois les traitements du cancer étaient des traitements à l'arme lourde (chimiothérapie, radiothérapie) ciblant la cellule cancéreuse, l'immunothérapie - et en l'espèce les *checkpoint-inhibitors* - vise à restaurer la capacité de notre système immunitaire à éliminer les cellules pathologiques, en inhibant la paralysie du lymphocyte T induite par la cellule cancéreuse.

Une technique jeune, puisque c'est en octobre 2018 que le Docteur James Allison et le Professeur Tasuku Honjo ont reçu le prix Nobel de Physiologie ou Médecine pour «leur découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative».

Depuis 10 ans, l'immunothérapie, seule ou en combinaison, va **de succès en succès** en oncologie, dans un spectre très large de tumeurs, soit dans des stades avancés, soit en adjuvant. Elle a fait tomber un dogme en oncologie, ou-

vrant un potentiel de guérison de maladies métastatiques jusque-là incurables, ou de tumeurs non opérées, avec l'espoir de réponses durables sans chirurgie dans certaines indications. Elle ouvre aussi des défis: qui dit réponses durables dit gestion des effets secondaires à long terme, et qui dit traitement ciblé dit aussi identification de biomarqueurs. L'enjeu: transformer les tumeurs «froides» en tumeurs «chaudes».

Si l'immunothérapie est globalement mieux supportée que les traitements classiques, elle connaît également **des revers**. Il y a de nombreuses «balles perdues», pour reprendre la formule imagée du Dr Caroline Duhem, avec des effets secondaires assez ubiquitaires, et parfois très retardés, qu'il faut pouvoir identifier et gérer.

Les succès de l'immunothérapie



Le Dr Corina Filip est spécialiste en oncologie médicale depuis 2018, avec en intérêts particuliers les tumeurs digestives, cérébrales et gynécologiques, les immunothérapies et la prise en charge des immunotoxicités, compétences ac-

quisées notamment par un cursus organisé par l'*American Society of Clinical Oncology* et un diplôme universitaire en immuno-oncologie de l'Université Paris-Saclay en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy et une formation en neuro-oncologie à la Sorbonne en collaboration avec l'Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière.

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (checkpoint-inhibitors)

À raison de 15 molécules entre 2011 et 2021, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ont connu un développement intense depuis l'ipilimumab - à tout seigneur tout honneur - en 2011:

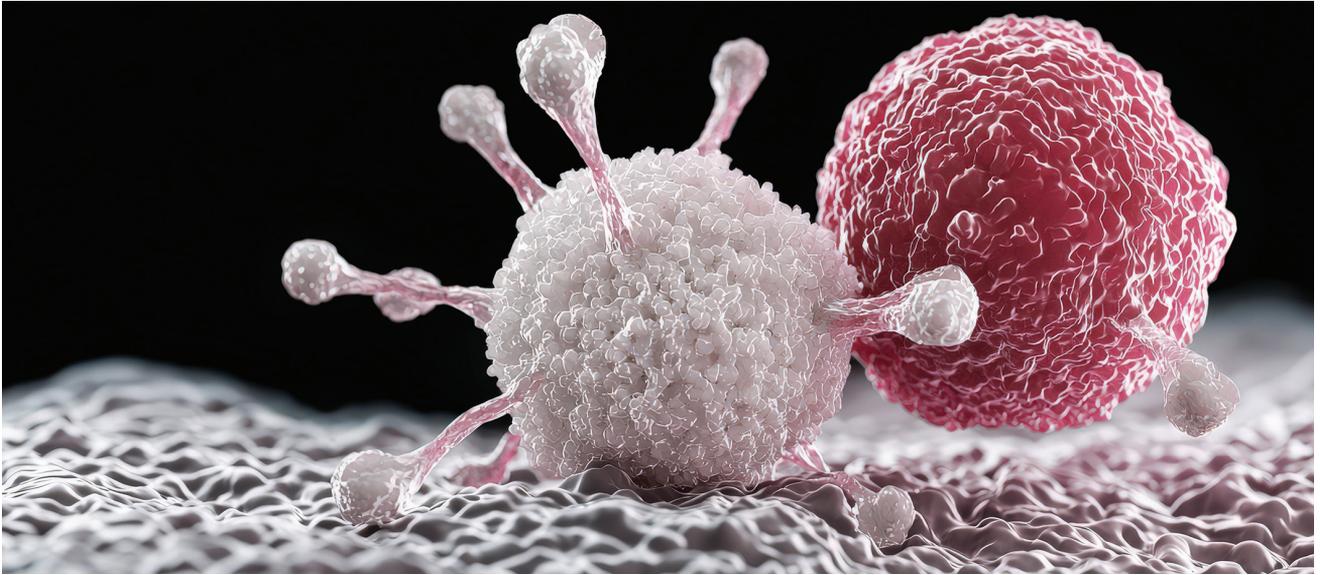
- anti-CTLA-4: ipilimumab (YERVOY®), trémélimumab;
- anti-PD-1: nivolumab (OPDIVO®), pembrolizumab (KEYTRUDA®);
- anti-PD-L1: atézolizumab (TECENTRIQUE®), avélumab (BAVENCIO®), durvalumab;

Avec plus de 11 inhibiteurs des points de contrôle approuvés par la FDA, ce sont plus de 40 indications qui étaient enregistrées en 2024.

Success story dans le traitement du mélanome

2010 - ipilimumab vs placebo, en 2^e ligne dans le mélanome métastatique

- Survie globale attendue de 10 mois, contre 6,4 mois pour le placebo.



- Résultat statistiquement significatif avec une réduction de risque de progression d'environ 35% dans le bras ipilimumab par rapport au placebo.

2011 - ipilimumab + dacarbazine vs dacarbazine+placebo, en 1^{re} ligne

- Survie globale significativement plus longue dans le bras ipilimumab + dacarbazine que dans le bras dacarbazine + placebo: 11,2 vs 9,1 mois.

2015 - pembrolizumab vs ipilimumab en 1^{re}/2^e ligne, patients avec ou sans mutation BRAF

- Risque de progression tumorale à 6 mois diminué avec le pembrolizumab comparativement à l'ipilimumab
- Taux de survie globale à 1 an: 74,1%, pour Pembro 2wk, 68,4% pour Pembro 3 wk et 58,2% pour ipilimumab
- Efficacité similaire lorsque le pembrolizumab est administré toutes les 2 ou 3 semaines

2015 - nivolumab vs dacarbazine en 1^{re} ligne métastatique, patients sans mutation BRAF

- Amélioration de la survie sans progression: 5,1 mois nivolumab versus 2,2 mois dacarbazine
- Amélioration de la survie globale à 12 mois: 72,9% nivolumab versus 42,1% dacarbazine
- Augmentation du taux de réponse: 40,0% nivolumab versus 13,9% dacarbazine

- Amélioration du profil de tolérance 11,7% des patients ont présenté des événements indésirables de grade 3 ou 4 sous nivolumab versus 17,6% sous dacarbazine.

2015 - nivolumab vs chimiothérapie dans le mélanome avancé

- Taux de réponse objective observé avec le nivolumab 3 fois supérieur à celui observé avec la chimiothérapie: OR 31,7% vs 10,6%.
- Le nivolumab semble avoir une meilleure efficacité chez les patients BRAF WT: taux de réponse objective de 34% pour les BRAF WT vs 23% pour les BRAF mutés.
- Le nivolumab semble plus efficace chez les patients avec une proportion de cellules tumorales exprimant PD-L1 > 5%: taux de réponse objective de 43,6% pour les PD-L1+ vs 20,3% pour les PD-L1-.

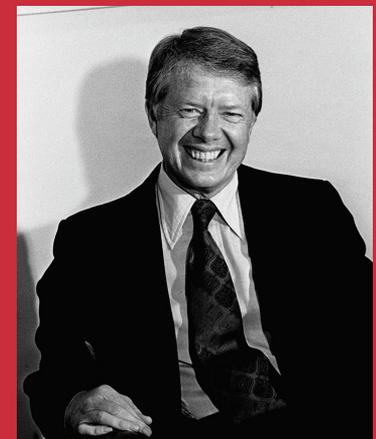
2015 - combinaison nivolumab et ipilimumab vs monothérapie dans le mélanome non traité

- Médiane de survie sans progression plus longue pour l'association Nivo + Ipi versus Ipi: 11,5 mois vs 2,9 mois.
- Médiane de survie sans progression plus longue dans le bras Nivo versus Ipi: 6,9 mois vs 2,9 mois.
- Dans le cas des tumeurs PD-L1+, la survie sans progression est significativement plus longue sous Nivo + Ipi versus Nivo: 11,2 mois vs 5,3 mois.

- Chez les PD-L1+, réponse objective: 72,1% Nivo + Ipi, 57,5% Nivo, 21,3% Ipi. ■

L'historique ci-dessus illustre les succès obtenus par l'immunothérapie dans le mélanome. Dans le mélanome avancé traité par immunothérapie, la réponse complète est obtenue chez 10-20% des patients.

Le cas le plus célèbre est sans aucun doute celui de Jimmy Carter, traité par pembrolizumab pour un mélanome métastatique au niveau hépatique et cérébral en août 2015, avec une réponse complète en décembre 2015, et une survie cancer free jusqu'à l'âge vénérable de 100 ans.



Immunothérapie en oncologie thoracique

Que ce soit dans le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer bronchique à petites cellules ou encore le mésothéliome, l'immunothérapie a là également conquis ses lettres de noblesse.

Ainsi, dans le **cancer bronchique non à petites cellules** PD-L1 positif, le pembrolizumab, en première ligne en monothérapie, a permis de doubler la survie globale par rapport à la chimiothérapie. En première ligne en association également, et indépendamment du statut PD-L1, il a permis d'augmenter significativement la survie sans progression.

De même pour le nivolumab, en première ligne en monothérapie ou en

association, pour l'atézolizumab en 1^{re} ligne en association ou en 2^e ligne.

Quant au **cancer bronchique à petites cellules**, forme historiquement tant redoutée, l'ajout d'atézolizumab à la chimiothérapie en 1^{re} ligne des formes métastatiques majeure la survie globale et la survie sans progression comparativement à la chimiothérapie seule, tandis que le nivolumab seul ou associé à l'ipilimumab montre des bénéfices sur les formes récidivantes.

Enfin, dans le mésothéliome, les deux molécules ont également trouvé leur place grâce à leur impact sur la survie sans récurrence.

Cancer rénal, carcinome urothélial, cancers ORL, cancers digestifs, cancers gynécologiques

Cette liste non exhaustive semble ne pas vouloir s'arrêter, et de congrès en congrès les études se succèdent pour montrer les atouts de l'immunothérapie et des différents «-umab» en traitement adjuvant, après rechute post-chirurgie, en première ou en 2^e ligne dans le cancer rénal, les cancers digestifs, le cancer du sein ou les cancers gynécologiques.

Toute médaillée qu'elle soit...

L'immunothérapie a son revers, sous la forme notamment d'effets indésirables immunomédiés, qui peuvent varier selon le type de traitement. Ainsi, on retrouvera plus souvent des colites ou des hypophysites avec les thérapies anti-CTLA-4 et des pneumonites ou thyroïdites avec les thérapies anti-PD-1.



Dans tous les cas, la gestion de ces effets immunomédiés repose sur leur reconnaissance précoce et une intervention rapide, comme le Dr Camila Flores Torres a pu le montrer à travers deux cas cliniques, pour l'un atteint d'une myocardite après immunothérapie sur carcinome rénal à cellules claires d'origine métastatique pulmonaire, pour l'autre atteint d'une tumeur hypophysaire après immunothérapie sur mélanome.

Surveillance et gestion pluridisciplinaire

Ces cas montrent que l'immunothérapie peut entraîner des effets indé-

sirables qui varient, allant de réactions cutanées, troubles gastro-intestinaux et douleurs articulaires à des atteintes plus graves des organes tels que le cœur, les poumons ou le cerveau.

C'est pourquoi il est crucial de surveiller, étroitement et dans une approche pluridisciplinaire, les patients traités par immunothérapie pour détecter rapidement tout signe d'effets indésirables. Si des effets secondaires apparaissent, l'interruption temporaire ou définitive de l'immunothérapie, ainsi que des traitements comme des médicaments immunosuppresseurs peuvent être utilisés pour réduire l'inflammation et protéger les organes à risque.

Que chercher? Et aussi: quand?

Le souci, note le Dr Patrick Dang dans une présentation dynamique, n'est toutefois pas la fréquence, mais bien la diversité des effets secondaires rencontrés. On sait certes que la colite survient

dans les premiers moments suivant l'instauration de l'immunothérapie, mais certains effets secondaires peuvent se déclencher jusqu'à une année après le début du traitement.

On a donc une double difficulté: la diversité des organes pouvant être atteints par une toxicité, et la diversité des voies pouvant médier cette toxicité. Enfin, il existe certes des guidelines, mais ces dernières ne s'appuient pas toujours sur des niveaux de preuve suffisamment formels. C'est pourquoi il existe différents projets pilotes, tels que BITOX, créé en Belgique par la BSMO (*Belgian Society of Medical Oncology*), pour favoriser une approche multidisciplinaire et collégiale dans la réponse à apporter aux effets secondaires.

Avant, pendant et après

Le schéma de prise en charge des effets indésirables immuno-induits implique de

connaître la cinétique et le schéma de ces effets, en fonction du protocole de traitement, d'identifier les facteurs de risque et d'informer tant le patient que les soignants. Ensuite, il s'agit de diagnostiquer précocement, pour une intervention rapide et un suivi, avec le spécialiste de l'organe atteint, de prévenir et gérer les complications, et enfin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la reprise des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Quid en cas d'arrêt de l'immunothérapie ?

Dans cette approche complexe, il est une bonne nouvelle. En effet, selon de nombreuses études, l'interruption définitive de l'immunothérapie à la suite des toxicités immuno-induites n'a pas d'effet sur la survie globale. En d'autres termes, le bénéfice acquis n'est pas perdu. ■

IMMUNOTOX

Au Luxembourg, également, le projet IMMUNOTOX, lancé à l'initiative de la Société Luxembourgeoise d'Oncologie et d'Hématologie (SLOH), rassemble régulièrement un board multidisciplinaire de spécialistes, pour améliorer la prise en charge des effets secondaires médiés par l'immunothérapie.

Cette réunion permet de discuter de cas complexes d'immunotoxicité, notamment les événements indésirables rares et l'utilisation de l'immunothérapie chez les patients atteints de troubles auto-immuns sous-jacents ou ayant subi une transplantation d'organe.

Ces discussions visent à promouvoir l'échange de connaissances et à dégager un consensus sur la prise en charge des irAE. Les professionnels de santé sont encouragés à participer, soit en présentant des cas, soit en assistant aux sessions. Les cas peuvent être soumis à l'avance par e-mail ou via la plateforme *immunotox.lu*.

Que sait-on ou que pense-t-on savoir du rôle de l'alimentation ?

- Certains composants alimentaires spécifiques (vitamines, acides gras et nutriments) peuvent améliorer l'efficacité de l'immunothérapie anticancéreuse en modulant les réponses immunitaires.
- La restriction calorique et les régimes imitant le jeûne pourraient réduire le risque de cancer et renforcer les immunothérapies en favorisant la mort cellulaire immunogène et en sensibilisant les cellules tumorales.
- Les composés polyphénoliques (resvératrol, apigénine, curcumine) modulent l'expression de PD-L1, supprimant les réponses immunitaires contre les cellules cancéreuses, et pourraient ainsi renforcer les thérapies par inhibition des points de contrôle immunitaire.
- Les régimes pauvres en protéines ont des effets variables selon les types de cancer; certaines études suggérant qu'ils peuvent réduire significativement la croissance tumorale en modulant les réponses immunitaires et le métabolisme des acides aminés.

Votre site web? Votre présence en ligne?

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

Demandez une offre, maintenance incluse, sans mauvaises surprises.

Membre pour médecins, médecins dentistes et pharmaciens
Semper
LUXEMBOURG

letz.be
healthy

Wasabee
Health Solution

Contactez-nous: webdev@dsb.lu

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT KEYTRUDA 25 mg/ml concentrate for solution for infusion. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** One vial of 4 ml of concentrate contains 100 mg of pembrolizumab. Each ml of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab. Pembrolizumab is a humanised monoclonal anti-programmed cell death-1 (PD-1) antibody (IgG4/kappa isotype with a stabilising sequence alteration in the Fc region) produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Concentrate for solution for infusion. Clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution, pH 5.2 – 5.8. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1 Therapeutic indications** **Melanoma** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with advanced (unresectable or metastatic) melanoma. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with Stage IIB, IIC or III melanoma and who have undergone complete resection (see section 5.1). **Non-small cell lung carcinoma (NSCLC)** KEYTRUDA, in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of resectable non-small cell lung carcinoma at high risk of recurrence in adults (for selection criteria, see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with non-small cell lung carcinoma who are at high risk of recurrence following complete resection and platinum-based chemotherapy (for selection criteria, see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a $\geq 50\%$ tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations. KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of metastatic non-squamous non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours have no EGFR or ALK positive mutations. KEYTRUDA, in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of metastatic squamous non-small cell lung carcinoma in adults. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a $\geq 1\%$ TPS and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving KEYTRUDA. **Malignant pleural mesothelioma (MPM)** KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adults with unresectable non-epithelioid malignant pleural mesothelioma. **Classical Hodgkin lymphoma (CHL)** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least two prior therapies when ASCT is not a treatment option. **Urothelial carcinoma** KEYTRUDA, in combination with enfortumab vedotin, is indicated for the first-line treatment of unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy (see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 10 (see section 5.1). **Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)** KEYTRUDA, as monotherapy or in combination with platinum and 5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 (see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with $\geq 50\%$ TPS and progressing on or after platinum-containing chemotherapy (see section 5.1). **Renal cell carcinoma (RCC)** KEYTRUDA, in combination with axitinib, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults (see section 5.1). KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults (see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following nephrectomy, or following nephrectomy and resection of metastatic lesions (for selection criteria, see section 5.1). **Microsatellite instability high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) cancers: Colorectal cancer (CRC)** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for adults with MSI-H or dMMR colorectal cancer in the following settings: first-line treatment of metastatic colorectal cancer; treatment of unresectable or metastatic colorectal cancer after previous fluoropyrimidine-based combination therapy. **Non-colorectal cancers** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of the following MSI-H or dMMR tumours in adults with advanced or recurrent endometrial carcinoma, who have disease progression on or following prior treatment with a platinum-containing therapy in any setting and who are not candidates for curative surgery or radiation; unresectable or metastatic gastric, small intestine, or biliary cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy. **Oesophago-gastric carcinoma** KEYTRUDA, in combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 10 (see section 5.1). **Triple-negative breast cancer (TNBC)** KEYTRUDA, in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery, is indicated for the treatment of adults with locally advanced, or early-stage triple-negative breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1). KEYTRUDA, in combination with chemotherapy, is indicated for the treatment of locally recurrent unresectable or metastatic triple-negative breast cancer in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 10 and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease (see section 5.1). **Endometrial carcinoma (EC)** KEYTRUDA, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of primary advanced or recurrent endometrial carcinoma in adults who are candidates for systemic therapy. KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma in adults who have disease progression on or following prior treatment with a platinum containing therapy in any setting and who are not candidates for curative surgery or radiation. **Cervical cancer** KEYTRUDA, in combination with chemoradiotherapy (external beam radiation therapy followed by brachytherapy), is indicated for the treatment of FIGO 2014 Stage III – IVA locally advanced cervical cancer in adults who have not received prior definitive therapy. KEYTRUDA, in combination with chemotherapy with or without bevacizumab, is indicated for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 . **Gastric or gastro-oesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma** KEYTRUDA, in combination with trastuzumab, fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 . KEYTRUDA, in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 . **Biliary tract carcinoma (BTC)** KEYTRUDA, in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic biliary tract carcinoma in adults. **4.2 Posology and method of administration** Therapy must be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the treatment of cancer. PD-L1 testing If specified in the indication, patient selection for treatment with KEYTRUDA based on the tumour expression of PD-L1 should be confirmed by a validated test (see sections 4.1, 4.4, 4.8 and 5.1). **MSI/dMMR testing** If specified in the indication, patient selection for treatment with KEYTRUDA based on MSI-H/dMMR tumour status should be confirmed by a validated test (see sections 4.1 and 5.1). **Posology** The recommended dose of KEYTRUDA in adults is either 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks administered as an intravenous infusion over 30 minutes. The recommended dose of KEYTRUDA as monotherapy in paediatric patients aged 3 years and older with cHL or patients aged 12 years and older with melanoma is 2 mg/kg bodyweight (bw) (up to a maximum of 200 mg), every 3 weeks administered as an intravenous infusion over 30 minutes. For use in combination, see the Summary of Product Characteristics (SmPC) for the concomitant therapies. Patients should be treated with KEYTRUDA until disease progression or unacceptable toxicity (and up to maximum duration of therapy if specified for an indication). Atypical responses (i.e. an initial transient increase in tumour size or small new lesions within the first few months followed by tumour shrinkage) have been observed. It is recommended to continue treatment for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed. For the adjuvant treatment of melanoma, NSCLC, or RCC, KEYTRUDA should be administered until disease recurrence, unacceptable toxicity, or for a duration of up to one year. For the neoadjuvant and adjuvant treatment of resectable NSCLC, patients should be treated with neoadjuvant KEYTRUDA in combination with chemotherapy for 4 doses of 200 mg every 3 weeks or 2 doses of 400 mg every 6 weeks or until disease progression that precludes definitive surgery or unacceptable toxicity, followed by adjuvant treatment with KEYTRUDA as monotherapy for 13 doses of 200 mg every 3 weeks or 7 doses of 400 mg every 6 weeks or until disease recurrence or unacceptable toxicity. Patients who experience disease progression that precludes definitive surgery or unacceptable toxicity related to KEYTRUDA as neoadjuvant treatment in combination with chemotherapy should not receive KEYTRUDA monotherapy as adjuvant treatment. For the neoadjuvant and adjuvant treatment of TNBC, patients should be treated with neoadjuvant KEYTRUDA in combination with chemotherapy for 8 doses of 200 mg every 3 weeks or 4 doses of 400 mg every 6 weeks or until disease progression that precludes definitive surgery or unacceptable toxicity, followed by adjuvant treatment with KEYTRUDA as monotherapy for 9 doses of 200 mg every 3 weeks or 5 doses of 400 mg every 6 weeks or until disease recurrence or unacceptable toxicity. Patients who experience disease progression that precludes definitive surgery or unacceptable toxicity related to KEYTRUDA as neoadjuvant treatment in combination with chemotherapy should not receive KEYTRUDA monotherapy as adjuvant treatment. For locally advanced cervical cancer, patients should be treated with KEYTRUDA concurrent with chemoradiotherapy, followed by KEYTRUDA as monotherapy. KEYTRUDA can be administered as either 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks until disease progression, unacceptable toxicity or up to 24 months. **Dose delay or discontinuation (see also section 4.4)** No dose reductions of KEYTRUDA are recommended. KEYTRUDA should be withheld or discontinued to manage adverse reactions as described in Table 1. **Table 1: Recommended treatment modifications for KEYTRUDA** **Immune-mediated adverse reactions/Severity (Treatment modification)** **Pneumonitis:** Grade 2 (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*), Grades 3 or 4, or recurrent Grade 2 (Permanently discontinue); **Colitis:** Grades 2 or 3 (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*), Grade 4 or recurrent Grade 3 (Permanently discontinue); **Nephritis:** Grade 2 with creatinine > 1.5 to ≤ 3 times upper limit of normal (ULN) (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*), Grade ≥ 3 with creatinine > 3 times ULN (Permanently discontinue); **Endocrinopathies:** Grade 2 adrenal insufficiency and hypophysitis (Withhold treatment until controlled by hormone replacement), Grades 3 or 4 adrenal insufficiency or symptomatic hypophysitis, Type 1 diabetes associated with Grade ≥ 3 hyperglycaemia (glucose > 250 mg/dL or > 13.9 mmol/L) or associated with ketoacidosis, Hyperthyroidism Grade ≥ 3 (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1* For patients with Grade 3 or Grade 4 endocrinopathies that improved to Grade 2 or lower and are controlled with hormone replacement, if indicated, continuation of pembrolizumab may be considered after corticosteroid taper, if needed. Otherwise treatment should be discontinued), Hypothyroidism (Hypothyroidism may be managed with replacement therapy without treatment interruption); **Hepatitis:** NOTE: for RCC patients treated with pembrolizumab in combination with axitinib with liver enzyme elevations, see dosing guidelines following this table. Grade 2 with aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 3 to 5 times ULN or total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*), Grade ≥ 3 with AST or ALT > 5 times ULN or total bilirubin > 3 times ULN (Permanently discontinue). In case of liver metastasis with baseline Grade 2 elevation of AST or ALT, hepatitis with AST or ALT increases $\geq 50\%$ and lasts ≥ 1 week (Permanently discontinue); **Skin reactions:** Grade 3 or suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*), Grade 4 or confirmed SJS or TEN (Permanently discontinue); **Other immune-mediated adverse reactions:** Based on severity and type of reaction (Grade 2 or Grade 3) (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*), Grades 3 or 4 myocarditis, Grades 3 or 4 encephalitis, Grades 3 or 4 Guillain-Barré syndrome (Permanently discontinue), Grade 4 or recurrent Grade 3 (Permanently discontinue). **Infusion-related reactions:** Grades 3 or 4 (Permanently discontinue). Note: toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4). * If treatment-related toxicity does not resolve to Grades 0-1 within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA, or if corticosteroid dosing cannot be reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day within 12 weeks, KEYTRUDA should be permanently discontinued. The safety of re-initiating pembrolizumab therapy in patients previously experiencing immune-mediated myocarditis is not known. KEYTRUDA, as monotherapy or as combination therapy, should be permanently discontinued for Grade 4 or recurrent Grade 3 immune-mediated adverse reactions, unless otherwise specified in Table 1. For Grade 4 haematological toxicity, only in patients with cHL, KEYTRUDA should be withheld until adverse reactions recover to Grades 0-1. **KEYTRUDA in combination with axitinib in RCC:** For RCC patients treated with KEYTRUDA in combination with axitinib, see the SmPC regarding dosing of axitinib. When used in combination with pembrolizumab, dose escalation of axitinib above the initial 5 mg dose may be considered at intervals of 6 weeks or longer (see section 5.1). **For liver enzyme elevations, in patients with RCC being treated with KEYTRUDA in combination with axitinib:** If ALT or AST ≥ 3 times ULN but < 10 times ULN without concurrent total bilirubin ≥ 2 times ULN, both KEYTRUDA and axitinib should be withheld until these adverse reactions recover to Grades 0-1. Corticosteroid therapy may be considered. Rechallenge with a single medicine or sequential rechallenge with both medicines after recovery may be considered. If rechallenging with axitinib, dose reduction as per the axitinib SmPC may be considered. If ALT or AST ≥ 10 times ULN or > 3 times ULN with concurrent total bilirubin ≥ 2 times ULN, both KEYTRUDA and axitinib should be permanently discontinued and corticosteroid therapy may be considered. **KEYTRUDA in combination with lenvatinib** When used in combination with lenvatinib, one or both medicines should be interrupted as appropriate. Lenvatinib should be withheld, dose reduced, or discontinued in accordance with the instructions in the lenvatinib SmPC for combination with pembrolizumab. No dose reductions are recommended for KEYTRUDA. Patients treated with KEYTRUDA must be given the patient card and be informed about the risks of KEYTRUDA (see also package leaflet). **Special populations** **Elderly** No dose adjustment is necessary in patients ≥ 65 years (see sections 4.4 and 5.1). **Renal impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Paediatric population** The safety and efficacy of KEYTRUDA in children below 18 years of age have not been established except in paediatric patients with melanoma or cHL. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, and 5.2. **Method of administration** KEYTRUDA is for intravenous use. It must be administered by infusion over 30 minutes. KEYTRUDA must not be administered as an intravenous push or bolus injection. When administering KEYTRUDA as part of a combination with intravenous chemotherapy, KEYTRUDA should be administered first. When administering KEYTRUDA as part of a combination with enfortumab vedotin, KEYTRUDA should be administered after enfortumab vedotin when given on the same day. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **4.8 Undesirable effects** **Summary of the safety profile** Pembrolizumab is most commonly associated with immune-mediated adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of pembrolizumab (see "Description of selected adverse reactions" below). The frequencies included below and in Table 2 are based on all reported adverse drug reactions, regardless of the investigator assessment of causality. **Pembrolizumab in monotherapy (see section 4.2)** The safety of pembrolizumab as monotherapy has been evaluated in 7,631 patients across tumour types and across four doses (2 mg/kg bw every 3 weeks, 200 mg every 3 weeks, or 10 mg/kg bw every 2 or 3 weeks) in clinical studies. In this patient population, the median observation time was 8.5 months (range: 1 day to 39 months) and the most frequent adverse reactions with pembrolizumab were fatigue (31%), diarrhoea (22%), and nausea (20%). The majority of adverse reactions reported for monotherapy were of Grades 1 or 2 severity. The most serious adverse reactions were immune-mediated adverse reactions and severe infusion-related reactions (see section 4.4). The incidences of immune-mediated adverse reactions were 37% all Grades and 9% for Grades 3-5 for pembrolizumab monotherapy in the adjuvant setting and 25% all Grades and 6% for Grades 3-5 in the metastatic setting. No new immune-mediated adverse reactions were identified in the adjuvant setting. **Pembrolizumab in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy (CRT)** (see section 4.2) When pembrolizumab is administered in combination, refer to the SmPC for the respective combination therapy components prior to initiation of treatment. The safety of pembrolizumab in combination with chemotherapy or CRT has been evaluated in 6,334 patients across tumour types receiving 200 mg, 2 mg/kg bw or 10 mg/kg bw pembrolizumab every 3 weeks, in clinical studies. In this patient population, the most frequent adverse reactions were nausea (52%), anaemia (51%), fatigue (36%), diarrhoea (35%), constipation (32%), vomiting (28%), neutrophil count decreased (27%), and decreased appetite (27%). Incidences of Grades 3-5 adverse reactions in patients with NSCLC were 69% for pembrolizumab combination therapy and 61% for chemotherapy alone, in patients with HNSCC were 85% for pembrolizumab combination therapy and 84% for chemotherapy plus cetuximab, in patients with oesophago-gastric carcinoma were 86% for pembrolizumab combination therapy and 83% for chemotherapy alone, in patients with TNBC were 80% for pembrolizumab combination therapy and 77% for chemotherapy alone, in patients with cervical cancer were 77% for pembrolizumab combination therapy (chemotherapy with or without bevacizumab or in combination with CRT) and 71% for chemotherapy with or without bevacizumab or CRT alone, in patients with gastric cancer were 74% for pembrolizumab combination therapy (chemotherapy with or without trastuzumab) and 68% for chemotherapy with or without trastuzumab, in patients with biliary tract carcinoma were 85% for pembrolizumab combination therapy and 84% for chemotherapy alone, in patients with EC were 59% for pembrolizumab combination therapy and 46% for chemotherapy alone and in patients with malignant pleural mesothelioma were 44% for pembrolizumab combination therapy and 30% for chemotherapy alone. **Pembrolizumab in combination with tyrosine kinase inhibitor (TKI)** (see section 4.2) When pembrolizumab is administered in combination with axitinib or lenvatinib, refer to the SmPC for axitinib or lenvatinib prior to initiation of treatment. For additional lenvatinib safety information related to advanced RCC, see the SmPC for Kisqaly and for advanced EC, see the SmPC for Lenvima. For additional axitinib safety information for elevated liver enzymes see also section 4.4. The safety of pembrolizumab in combination with axitinib or lenvatinib in advanced RCC and in combination with lenvatinib in advanced EC has been evaluated in a total of 1,456 patients with advanced RCC or advanced EC receiving 200 mg pembrolizumab every 3 weeks with either axitinib 5 mg twice daily or lenvatinib 20 mg once daily in clinical studies. In these patient populations, the most frequent adverse reactions were diarrhoea (58%), hypertension (54%), hypothyroidism (46%), fatigue (41%), decreased appetite (40%), nausea (40%), arthralgia (30%), vomiting (28%), weight decreased (28%), dysphagia (28%), abdominal pain (28%), proteinuria (27%), palmar plantar erythrodysesthesia syndrome (26%), rash (26%), stomatitis (25%), constipation (25%), musculoskeletal pain (23%), headache (23%), and cough (21%). Grades 3-5 adverse reactions in patients with RCC were 80% for pembrolizumab in combination with either axitinib or lenvatinib and 71% for lenvatinib alone. In patients with EC, Grades 3-5 adverse reactions were 89% for pembrolizumab in combination with lenvatinib and 73% for chemotherapy alone. **Tabulated summary of adverse reactions** Adverse reactions observed in clinical studies of pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy or CRT or other anti-tumour medicines or reported from post-marketing use of pembrolizumab are listed in Table 2. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/100$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), very rare ($< 1/10,000$), and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Adverse reactions known to occur with pembrolizumab or combination therapy components given alone may occur during treatment with these medicinal products in combination, even if these reactions were not reported in clinical studies with combination therapy. For additional safety information when pembrolizumab is administered in combination, refer to the SmPC for the respective combination therapy components. **Table 2. Adverse reactions in patients treated with pembrolizumab: Infections and infestations** **Monotherapy:** Common: pneumonia, in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy: Common: pneumonia, in combination with axitinib or lenvatinib: Very common: urinary tract infection; common: pneumonia. **Blood and lymphatic system disorders** **Monotherapy:** Very Common: anaemia, Common: thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia, Uncommon: leukopenia, immune thrombocytopenia, eosinophilia, Rare: haemolytic anaemia, haemophagocytic lymphohistiocytosis, pure red cell aplasia, in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy: Very Common: anaemia, neutropenia, thrombocytopenia, Common: febrile neutropenia, leukopenia, lymphopenia, Uncommon: haemolytic anaemia, eosinophilia, Rare: immune thrombocytopenia, in combination with axitinib or lenvatinib: Very common: anaemia, Common: neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia, Uncommon: eosinophilia. **Immune system disorders** **Monotherapy:** Common: infusion-related reaction; Uncommon: sarcoidosis, Not known: solid organ transplant rejection, in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy: Common: infusion-related reaction; Rare: sarcoidosis, in combination with axitinib or lenvatinib: Common: infusion-related reaction. **Endocrine disorders** **Monotherapy:** Very Common: hypothyroidism; Common: hyperthyroidism; Uncommon: adrenal insufficiency, hypophysitis, thyroiditis; Rare: hypoparathyroidism, in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy: Very Common: hypothyroidism, Common: adrenal insufficiency, hyperthyroidism, thyroiditis; Uncommon: hypophysitis; Rare: hypoparathyroidism, in combination with axitinib or lenvatinib: Very common: hypothyroidism; Common: adrenal insufficiency, hyperthyroidism, thyroiditis; Uncommon: hypophysitis; Rare: hypoparathyroidism, **Metabolism and nutrition disorders** **Monotherapy:** Very Common:



**KEYTRUDA® + ENFORTUMAB VEDOTIN INDIQUÉ DANS
LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES PATIENTS
ADULTES ATTEINTS D'UN CARCINOME UROTHÉLIAL
NON RÉSECABLE OU MÉTASTATIQUE^{1,2}**

DONNÉES DE LA KN-A39

Données à long terme avec un suivi de 2,5 ans.^{3,4}

KEYTRUDA® + enfortumab vedotin par rapport à la chimiothérapie à base de platine chez des patients présentant un carcinome urothélial non résecable ou métastatique en 1^{ère} ligne de traitement. Les deux critères principaux d'évaluation étaient : Progression free survival (PFS) et Overall survival (OS).

>2x mOS

mOS: 33,8 mois
KEYTRUDA® + EV vs
15,9 mois ChT

**Presque
2x mPFS**

mPFS: 12,5 mois
KEYTRUDA® + EV vs
6,3 mois ChT

>2x CR

ORR: 67,5% KEYTRUDA® +
EV vs 44,2% ChT
CR: 30,4% KEYTRUDA® +
EV vs 14,5% ChT

RECOMMANDATIONS Le nouveau standard thérapeutique basé sur l'efficacité inégalée^{3,4}

**LES RECOMMANDATIONS DE L'ESMO, L'EAU ET
LE NCCN RECOMMANDENT KEYTRUDA® + ENFORTUMAB
VEDOTIN COMME THÉRAPIE DE PREMIER CHOIX POUR
LE CANCER UROTHÉLIAL AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE,
INDÉPENDAMMENT DE L'ÉLIGIBILITÉ AUX PLATINES⁵⁻⁷**

Abréviations : ChT : ChimioThérapie; CR : Complete Response; EAU : European Urology Association ; ESMO : European Society for Medical Oncology ; EV : Enfortumab Vedotin; mOS : median Overall Survival (Survie Globale médiane); mPFS : Median Progression Free Survival (Survie Sans Progression médiane); NCCN : National Comprehensive Cancer Network; ORR : Objective Response Rate.

Références : 1. Summary of product characteristics Keytruda. 2. Summary of product characteristics Enfortumab vedotin. 3. Powles T, et al. EV-302 Trial Investigators. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024 ;390(10):875-888 4. Powles T et al. Poster Presentation ASCO-GU 2025. 5. Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on 1st-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024;35(6):485-490. 6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5. 7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 5.2024.

Veuillez consulter la notice scientifique complète avant de prescrire ou délivrer ces médicaments.

LU-KEY-00051. Date de la dernière révision : 05/2025.

Insuffisance veineuse chronique

Une prévalence inquiétante, une prise en charge compliquée...



La prévalence de l'insuffisance veineuse chronique est estimée entre 30% et 60% de la population générale. La prévalence des varices atteint 40% chez les hommes et 16% chez les femmes. Des télangiectasies aux ulcères veineux, le diagnostic est facile mais le traitement est complexe, requérant une bonne connaissance des dispositifs de compression et des soins de pansements. Le généraliste joue un rôle crucial car il est souvent en première ligne pour évoquer la maladie. Que proposer aux patients qui sont de plus en plus nombreux à se plaindre de symptômes peu spécifiques et variables en intensité tels que des jambes lourdes, une fatigue musculaire, des sensations de fourmillement et de démangeaisons, des crampes musculaires nocturnes, etc.? À quel examen faut-il penser? Quel traitement? Quand référer au phlébologue? Une synthèse des connaissances actuelles sur fond des recommandations de l'ESVS (*European Society for Vascular Surgery*) qui tiendra son meeting annuel du 23 au 25 septembre à Istanbul (Turquie).

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) est un motif de consultation de plus en plus fréquent en médecine générale. Les raisons invoquées sont le vieillissement de la population et l'épidémie d'obésité avec un risque majoré de 29% en cas d'IMC > 25 kg/m² mais aussi l'hérédité (80% des cas), une sédentarité excessive due à certains métiers imposant une station debout (coiffeur, serveur...) ou assise prolongée (secrétaire, chauffeur, avocat...), la grossesse avec un risque de varices augmenté de 23% pour la première ou encore des facteurs environnementaux comme l'exposition au soleil ou des voyages en avion de longue durée.

Les données épidémiologiques parlent d'elles-mêmes avec aujourd'hui près de 15% des hommes et 40% des femmes qui en souffrent dans les pays dévelop-

pés. L'IVC reste la principale cause de développement des ulcères veineux (60% à 80% des cas). Dans 20% des cas, elle peut être artério-veineuse.

Reconnaître les signes

L'interrogatoire du patient va rechercher des antécédents familiaux qui



Différentes présentations cliniques de membres atteints de maladie veineuse chronique: (A) télangiectasies dans le pli du genou gauche; (B) varices à la face interne de la jambe gauche; (C) varices à la face postérieure du mollet droit; (D) gonflement du pied et de la cheville gauches; (E) pigmentation à la face interne de la cheville gauche; (F) décoloration blanche à la face interne du pied gauche; (G) cicatrice d'une greffe de peau implantée pour obtenir la cicatrisation d'un précédent ulcère veineux de jambe; (H) ulcère veineux de jambe en cours de traitement. (extrait de De Maeseneer G, et al. 2022²)

jouent un rôle significatif et préciser les symptômes. Les plus fréquents sont une sensation de jambes lourdes et douloureuses, surtout après une longue journée, un gonflement des jambes qui peut s'accroître le soir ou après une position assise ou debout prolongée, des crampes nocturnes qui perturbent le sommeil, des varices souvent visibles à la surface de la peau. D'autres symptômes associés sont des démangeaisons cutanées, des changements de couleur de la peau (dermite ocre), une peau épaissie au niveau des chevilles. Le patient doit être questionné sur son type de vie, un métier sédentaire, l'absence d'activité physique, une alimentation riche, etc. Un bilan biologique peut compléter l'anamnèse (lipides, glycémie...) à la recherche de comorbidités.

Classifier selon la CEAP

La classification CEAP¹ des différents stades de l'insuffisance veineuse permet d'optimiser la réponse thérapeutique. Elle inclut une description de:

- la classe clinique (C) basée sur des signes cliniques objectifs de la maladie veineuse, C0 (10% de la population), C1 (60%), C2/C3 (25%) jusqu'à C6 (5%) et différenciée selon que le

patient est asymptomatique (a) ou symptomatique (s),

- l'étiologie (E), EC (congénitale), EP (primaire), ES (secondaire),
- la répartition anatomique (A), AS (veines superficielles) (40% à 50% des cas), AP (veines perforantes),
- la physiopathologie (P) sous-jacente, PR (reflux), PO (obstruction), PRO (reflux et obstruction).

L'IVC correspond à l'ensemble des anomalies fonctionnelles de la circulation veineuse et de ses complications trophiques (stades C2 à C6 de la classification CEAP²).

Écho-Doppler et reflux

L'écho-Doppler (ED) des membres inférieurs est indiqué en complément de l'examen clinique chez tous les patients présentant des symptômes et/ou des signes cliniques évocateurs d'une IVC. Le reflux est défini comme pathologique si la durée est > 500 ms pour la GVS, la PVS, les saphènes accessoires, les veines tributaires, les veines perforantes et > 1 seconde pour les veines fémorales et poplitées. L'examen permet d'évaluer la faisabilité d'une intervention et de ne pas méconnaître une pathologie associée du réseau veineux

profond. Il précise d'éventuelles anomalies anatomiques veineuses (anomalie valvulaire, dilatation, malformation) ou une compression extrinsèque. Il fournit des données fonctionnelles sur la contenance valvulaire, l'importance et l'étendue des reflux et quantifie de la sorte l'hyperpression veineuse.

Prise en charge²

La prise en charge au stade précoce vise à réduire l'hyperpression veineuse et la progression de la maladie. Au stade de varices, elle vise à améliorer les symptômes et à prévenir les complications (œdèmes, ulcères, thromboses). Des mesures hygiéno-diététiques peuvent être proposées pour freiner l'évolution vers les formes les plus sévères comme les ulcères de jambe et ce indépendamment du stade de la maladie.

La contention veineuse par bas ou bandes élastiques est à visée antalgique aux stades C0/C1. Elle est indiquée à partir du stade C2 pour favoriser le retour veineux, soulager la lourdeur de jambes et réduire les œdèmes. Elle est contre-indiquée dans les formes sévères d'artériopathie des membres inférieurs. Au stade d'ulcère (C6), le traitement est décrit dans les recommandations² et vise la cicatrisation et l'absence de récurrences. La mesure de l'index de pression systolique (IPS) à la cheville est indispensable avant toute prescription pour exclure une atteinte artérielle associée (IPS < 50 mmHg).

Les veinotoniques peuvent soulager en association avec la contention, notamment lorsque les symptômes sont plus sévères et la contention plus difficile à supporter par le patient.

La sclérothérapie peut être indiquée dans l'insuffisance veineuse superficielle (stades C2 à C6) quand les veines saphènes ne sont pas sévèrement atteintes et souvent à visée esthétique. Il faut conseiller au patient de ne pas s'exposer au soleil pendant les 2 à 3 semaines suivant l'intervention pour éviter une pigmentation de la zone traitée.

La chirurgie classique ou par cryothérapie a pour objectif de retirer les seg-

The 2020 update of the CEAP.

(Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) classification

C Class	Description
C ₀	No visible or palpable signs of venous disease
C ₁	Telangiectasia or reticular veins
C ₂	Varicose veins
C _{2r}	Recurrent varicose veins
C ₃	Oedema
C ₄	Changes in skin and subcutaneous tissue secondary to CVD
C _{4a}	Pigmentation or eczema
C _{4b}	Lipodermatosclerosis or atrophie blanche
C _{4c}	Corona phlebectatica
C ₅	Healed ulcer
C ₆	Active venous ulcer
C _{6r}	Recurrent venous ulceration

(extrait de Lurie F, et al. 2020¹)

ments de veines superficielles malades avec un retour veineux par les veines profondes. Il est donc indispensable de s'assurer de la perméabilité de celles-ci. Le laser endoveineux permet de traiter efficacement les varicosités et a fortiori les plus petites. Il est souvent utilisé en deuxième intention après ou en complément de la sclérothérapie. La lumière du laser va induire une coagulation puis la sclérose de la varicosité avec un résultat visible après 1 à 2 mois. Le laser est contre-indiqué chez les femmes enceintes, en cas de traitement par anticoagulant et/ou photosensibilisants. Comme pour la sclérothérapie, il est déconseillé au patient de s'exposer au soleil dans les semaines qui suivent le traitement.

La dermite ocre ou angiodermite pigmentée

Ce changement de couleur peut surprendre le patient. Elle survient sur la partie interne des chevilles et la partie avant des tibias. Elle résulte d'une rupture des capillaires due à une pression veineuse excessive avec libération du fer contenu dans l'hémoglobine qui se dépose dans le tissu cutané, lui donnant une couleur ocre. L'apparition et l'évolution d'une dermite ocre peuvent varier d'un patient à l'autre. Les taches peuvent être plus ou moins étendues selon les cas. La dermite ocre doit être prise en charge pour éviter la survenue de complications. En l'absence d'un trai-

tement adéquat, elle peut mener à une infection bactérienne ou contribuer au développement d'un ulcère de la jambe. Cette atrophie cutanée traitée à temps se guérit généralement.

L'ulcère veineux

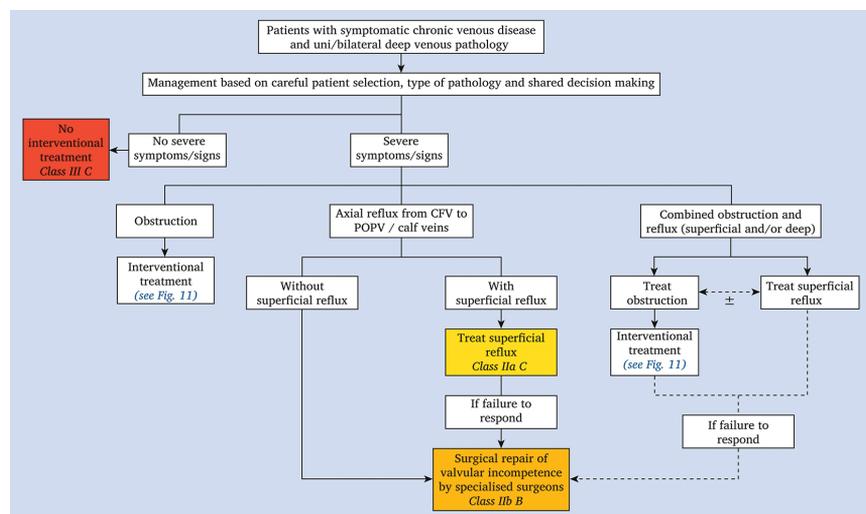
C'est le stade ultime de l'insuffisance veineuse profonde qui survient après plusieurs années d'évolution d'une insuffisance veineuse non ou mal prise en charge. Il est classiquement localisé sur la face interne du tiers inférieur de la jambe en péri-malléolaire externe (trajet de la saphène interne). La peau péri-lésionnelle peut présenter une dermite ocre, une atrophie blanche, des télangiectasies, un eczéma variqueux. Le risque est la survenue d'une impotence fonctionnelle. L'évaluation avant traitement se fait par la mesure de l'IPS à la cheville, les pous fémoral, poplité, pédiéux et tibial postérieur pour éliminer une origine artérielle. Ensuite par une évaluation de la mobilité de la cheville, de la douleur, une recherche des antécédents personnels et familiaux et des signes d'IV associés (œdèmes, varicosités...) avec un prélèvement pour examen microbiologique en cas de suspicion d'infection. Le traitement de référence est la compression multicouche. Le choix des pansements s'opère sur base du type de plaie, sèche, exsudative, chronique, infectée, hyper-bourgeonnante.

Les messages

- L'IVC devient un problème de santé publique par l'augmentation de sa prévalence.
- La classification CEAP est cruciale pour optimiser la réponse thérapeutique.
- L'écho-Doppler des membres inférieurs est indiqué en cas de signes cliniques évocateurs d'IVC.
- Les facteurs favorisants sont à surveiller (surpoids, tabagisme, station debout/assise prolongée...).
- La compression veineuse est le traitement de référence à partir du stade C2.
- Les veinotoniques peuvent soulager en association avec la contention, notamment lorsque les symptômes sont plus sévères et la contention difficile à supporter.
- La chirurgie, la sclérothérapie et le laser endoveineux ont leur place selon le tableau clinique.
- L'ulcère veineux est la complication tardive, douloureuse et invalidante de l'insuffisance veineuse.
- La prise en charge doit idéalement être multidisciplinaire. ■

Références:

1. Lurie F, et al. Editor's Choice – ESVS 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 May;8(3):342–352. doi:10.1016/j.jvs.2019.12.075
2. De Maeseneer MG, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Feb;63(2):184–267. doi:10.1016/j.ejvs.2021.12.024



(extrait de De Maeseneer G, et al. 2022³)

Téléchargez l'application gratuite des lignes directrices de l'ESVS et ses outils interactifs sur votre appareil mobile.

L'application contient le texte original des lignes directrices décrivant également les preuves qui sous-tendent les recommandations. Des algorithmes interactifs, des calculateurs et des scores ont été ajoutés pour aider l'utilisateur dans son travail clinique quotidien.



<https://esvs.org/guidelines/>

KNOCKDOWN RAPIDE de TTR toxique*

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

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

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

TTR: Transthyréline; RNAi: ARNi acide ribonucléique interférence

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

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

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

AMVUTTRA® (vutrisiran) Résumé des Caractéristiques du Produit

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

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

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

L'onabotulinumtoxine A le traitement simultané des rides de la partie supérieure du visage :

*Degré de satisfaction et impact rapportés par le sujet dans le cadre d'une étude de phase 3**

Alexander Z. Rivkin, MD ; Patricia Ogilvie, MD, PhD ; Steven Dayan, MD ; Steven G. Yoelin, MD ; Barry M. Weichman, PhD ;
et Julie K. Garcia, MS (Master in Science), PhD

*Dans cet article nous vous donnons un résumé de la publication
« L'onabotulinumtoxine A pour le traitement simultané des rides
de la partie supérieure du visage : degré de satisfaction et impact
rapportés par le sujet dans le cadre d'une étude de phase 3 »
de Rivkin A. et al. publié dans la revue *Dermatologic Surgery*.*

Les professionnels de santé du monde entier reconnaissent de plus en plus l'importance des résultats rapportés par les patients. Cette étude de phase 3 a évalué le degré de satisfaction des patients vis-à-vis du traitement par onabotulinumtoxine A et son impact chez des adultes présentant des rides du front, glabellaires et de la patte d'oie naïfs de neurotoxine. Les patients éligibles ont été randomisés pour recevoir deux schémas d'injection différents d'onabotulinumtoxine A ou de placebo. Les résultats rapportés par les patients ont été évalués à l'aide de questionnaires validés. Les résultats indiquent que le traitement par onabotulinumtoxine A entraîne un haut degré de satisfaction chez les patients ainsi que des améliorations significatives des impacts psychologiques et émotionnels liés à l'apparence.

INTRODUCTION

L'impact psychosocial négatif lié à l'aspect d'une personne et associé à l'existence de rides du visage peut être amélioré par leur traitement esthétique¹⁻². Au cours des 30 dernières années, les rides du visage ont été traitées efficacement et en toute sécurité par onabotulinumtoxine A³.

Le groupe consensuel recommande un traitement concomitant des rides du front (Forehead Lines, FHL) et des rides glabellaires (Glabellar Lines, GL) afin de réduire le risque de ptose des sourcils, car il aide à maintenir un équilibre entre les muscles élévateurs des sourcils (principalement le muscle frontal) et les muscles déprimeurs (y compris les muscles procerus et corrugateur qui composent le complexe glabellaire)⁴. De plus, les résultats des essais cliniques portant sur le traitement par onabotulinumtoxine A des rides de la partie supérieure du visage étaient le traitement concomitant des FHL, des GL et des rides canthales latérales, appelées rides de la patte d'oie (Crow's Feet Lines, CFL)⁵⁻⁶.

Le profil de sécurité de l'onabotulinumtoxine A 64 U, réparti entre FHL, GL et CFL, était cohérent avec le profil de sécurité connu de l'onabotulinumtoxine A. Aucun nouveau résultat de sécurité n'a été observé.⁹

L'onabotulinumtoxine A a été bien tolérée dans cette étude, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étant maux de tête, les ecchymoses et les hématomes au point d'injection.¹⁰

Un essai clinique de phase 3 (NCT02261493) a montré l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'onabotulinumtoxine A à des doses totales de 64 unités (U) pour le traitement de FHL + GL + CFL ou 40 U pour FHL + GL et selon les résultats rapportés par le médecin. Cet article présente les résultats rapportés par les patients (RRP) dans le cadre de cet essai.

MÉTHODES

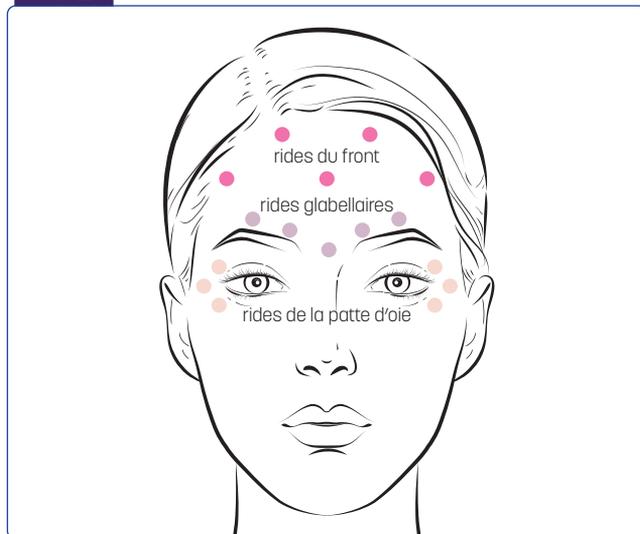
Sujets

Les sujets éligibles étaient des hommes et des femmes naïfs de toxine botulique, âgés de 18 ans ou plus, présentant des FHL, des GL et des CFL symétriques horizontales modérées à sévères lors de l'élévation maximale des sourcils, du froncement des sourcils ou du sourire, respectivement.

Conception de l'étude

Une étude de phase 3 de 12 mois a été menée dans 10 centres américains et 14 centres européens. Elle comprenait deux périodes de traitement : une période de traitement de 6 mois, en double aveugle, contrôlée par placebo et une période de traitement de 6 mois en ouvert. Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose totale de 64 ou de 40 U d'onabotulinumtoxine A (injectée comme suit : 20 U dans les FHL, 20 U dans les GL et 24 U ou le placebo dans les CFL), ou de placebo. Le traitement a été administré dans 16 centres (Figure 1). Pendant la période de traitement en ouvert, les sujets éligibles se sont vu proposer jusqu'à deux cycles de traitement supplémentaires avec 64 U d'onabotulinumtoxine A. Des évaluations de suivi ont été effectuées aux semaines 1 et 2

FIGURE 1



après chaque traitement, avec des visites de suivi tous les 30 jours du Jour 30 au Jour 360 de l'étude.

Mesures des résultats rapportés par le patient

Les RRP ont été mesurés à l'aide des questionnaires validés de satisfaction concernant les rides du visage Facial Line Satisfaction Questionnaire, FLSQ⁷ et du résultat concernant les rides du visage Facial Line Outcome, FLO-11⁸. Les critères d'évaluation secondaires préspecifiés comprenaient l'item de suivi 5 du FLSQ (c.-à-d. le degré de satisfaction des sujets vis-à-vis du traitement des rides du visage), le domaine d'impact du FLSQ (c.-à-d. âge lié à l'apparence, colère, fatigue, mal-être émotionnel et estime de soi négative) et les items 1 du FLO-11 (c.-à-d. si les rides du visage les dérangent lorsqu'ils se regardaient dans un miroir), 4 (c.-à-d. s'ils pensaient qu'ils avaient l'air plus âgés que leur âge) et 5 (c.-à-d. s'ils se sentaient moins attrayants qu'ils ne le souhaiteraient en raison des rides du visage), ainsi que le score total du FLO-11.

Analyse statistique

Les RRP ont été évalués comme suit dans la population cible pour un traitement (intent-to-treat, ITT) :

- Item de suivi 5 du FLSQ : le pourcentage de sujets qui étaient plutôt ou très satisfaits.
- Le domaine d'impact du FLSQ : le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 20 points par rapport à la référence.
- Items 1, 4 et 5 du FLO-11 : le pourcentage de réponders présentant une amélioration d'au moins 3 points par rapport à la référence.
- Score total du FLO-11 : le pourcentage de réponders présentant une amélioration d'au moins 20 points par rapport à la référence.

Des analyses de ces critères d'évaluation ont été effectuées à chaque visite de l'étude. Le test de Cochran-Mantel-Haenszel a été utilisé pour déterminer la signification des différences intergroupes observées.

RÉSULTATS

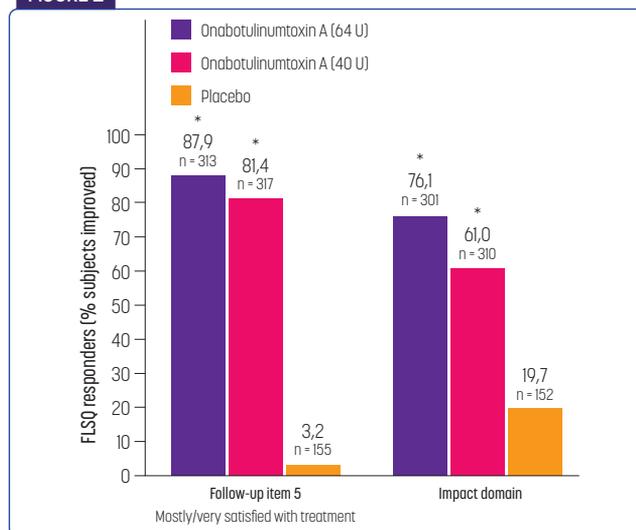
1. Sélection du patient

Au total, 787 sujets ont été randomisés, 313 pour recevoir 64 U d'onabotulinumtoxine A, 318 pour en recevoir 40 U et 156 pour recevoir un placebo ; 86,9 % ont terminé l'étude. L'âge médian de la population en ITT était de 47 ans (plage : 21 à 76 ans) ; la plupart des sujets étaient des femmes (89,2 %). Les caractéristiques initiales des trois bras de traitement étaient similaires. Les sujets ont présenté des impacts émotionnels et psychologiques liés à l'apparence des rides du visage, comme démontré par le domaine d'impact du FLSQ et le FLO-11 à la référence.

2. FLSQ

Le pourcentage de sujets plutôt ou très satisfaits du traitement était plus élevé dans les groupes traités par onabotulinumtoxine A que dans celui traité par placebo au Jour 30 (87,9 % et 82,0 % contre 5,8 % ; $p < 0,0001$ pour les deux) et au Jour 60 (87,9 % et 81,4 % contre 3,2 % ; $p < 0,0001$ pour les deux ; Figure 2, côté gauche). En ce qui concerne le domaine d'impact du FLSQ, le taux de réponders au Jour 30 était significativement plus élevé dans les groupes traités par onabotulinumtoxine A que dans celui traité par placebo (76,1 % et 61,0 % contre 19,7 % ; $p < 0,0001$; Figure 2, côté droit). Pendant la période de traitement en ouvert, un haut degré de satisfaction vis-à-vis du traitement par onabotulinumtoxine A a été maintenu.

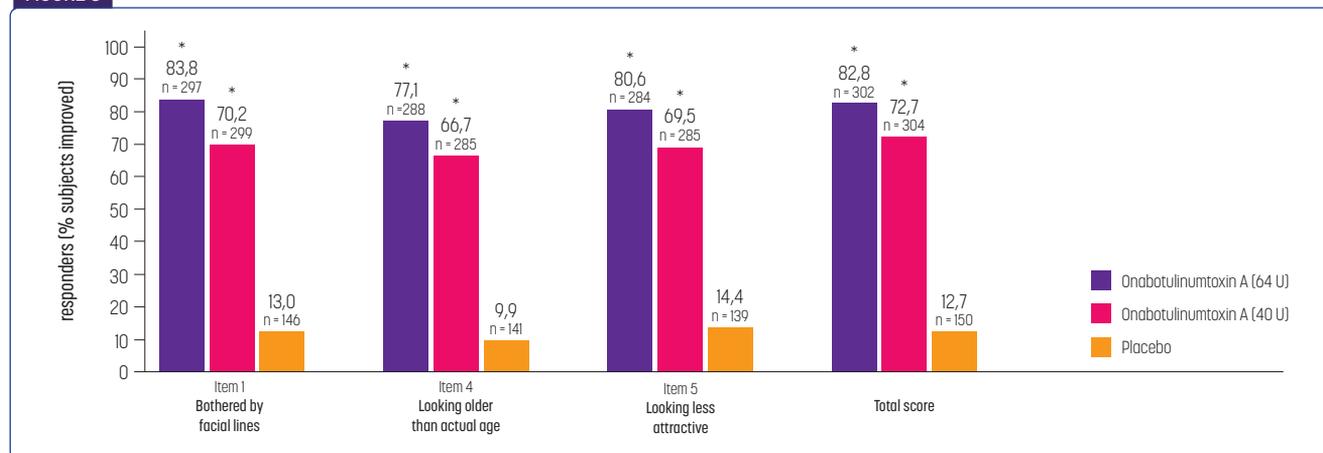
FIGURE 2



3. FLO-11

Au Jour 30, le pourcentage de réponders était significativement plus élevé avec 64 U et 40 U d'onabotulinumtoxine A qu'avec le placebo pour les items 1, 4 et 5 du FLO-11 (tous $p < 0,0001$; Figure 3). De même, en ce qui concerne le score total du FLO-11, le taux de réponders au Jour 30 était significativement plus élevé dans les groupes traités par onabotulinumtoxine A que dans celui traité par placebo (82,8 % et 72,7 % contre 12,7 % ; $p < 0,0001$; Figure 3). Les taux de réponders pour les quatre paramètres ont été largement maintenus pendant la période en ouvert.

FIGURE 3



DISCUSSION ET CONCLUSIONS

En résumé, par rapport au placebo, les sujets ont rapporté un haut degré de satisfaction vis-à-vis du traitement concomitant des FHL, des GL et des CFL avec l'onabotulinumtoxine A et des améliorations significatives des impacts émotionnels et psychologiques liés à l'apparence des rides de la partie supérieure du visage.

Le haut degré de satisfaction des sujets traités par onabotulinumtoxine A, évalué sous forme de pourcentage de sujets plutôt ou très satisfaits, est apparu au Jour 7 et il était le plus élevé ~14 jours après le traitement.

Les mesures des résultats sont restées élevées tout au long des périodes de traitement en double aveugle et en ouvert. Par conséquent, l'onabotulinumtoxine A n'est pas seulement efficace pour le traitement esthétique des FHL et des GL modérées à sévères ; elle contribue également à améliorer l'impact émotionnel et psychologique négatif des rides du visage.



Références

- Charles Finn J, Cox SE, Earl ML. Social implications of hyperfunctional facial lines. *Dermatol Surg* 2003;29:450-5.
- Cox SE, Finn JC. Social implications of hyperdynamic facial lines and patient satisfaction outcomes. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45:13-24.
- Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:17-21.
- Lorenc ZP, Kenkel JM, Fagien S, Hirmand H, et al. Consensus panels' assessment and recommendations on the use of 3 botulinum toxin type A products in facial aesthetics. *Aesthet Surg J* 2013;33:35S-40S.
- Carruthers J, Carruthers A. Botulinum toxin type A treatment of multiple upper facial sites: patient-reported outcomes. *Dermatol Surg* 2007;33: S10-S7.
- Michaels BM, Csank GA, Ryb GE, Eko FN, et al. Prospective randomized comparison of onabotulinumtoxine A (Botox) and abobotulinumtoxinA (Dysport) in the treatment of forehead, glabellar, and periorbital wrinkles. *Aesthet Surg J* 2012;32:96-102.
- Pompilus F, Burgess S, Huddgens S, Banderas B, et al. Development and validation of a novel patient-reported treatment satisfaction measure for hyperfunctional facial lines: facial line satisfaction questionnaire. *J Cosmet Dermatol* 2015;14:274-85.
- Yaworsky A, Daniels S, Tully S, Beddingfield F III, et al. The impact of upper facial lines and psychological impact of crow's feet lines: content validation of the Facial Line Outcomes.
- VISTABEL®, Summary of Product Characteristics, Dernière version.
- De Boule K, et al. *Dermatol Surg*. 2018 Nov;44(11):1437-1448.

* Cet article est un résumé fourni par Allergan Aesthetics, une société AbbVie. Pour la version intégrale du texte, voir :

Rivkin AZ, Ogilvie P, Dayan S, Yoelin SG, Weichman BM, Garcia JK. Onabotulinumtoxine A for Simultaneous Treatment of Upper Facial Lines: Subject-Reported Satisfaction and Impact from a Phase 3 Study. *Dermatol Surg*. 2020 Jan;46(1):50-60. doi: 10.1097/DSS.0000000000001883. PMID: 30829771.

1^{re}

TOXINE AVEC

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

N°1

DES VENTES MONDIALES⁹

3

INDICATIONS ESTHÉTIQUES¹⁰



NOTRE ENGAGEMENT, VOTRE RECONNAISSANCE

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VISTABEL, 4 unités Allergan/0,1ml, poudre pour solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Toxine botulinique de type A¹, 4 unités Allergan par 0,1 ml de solution reconstituée. ¹de *Clostridium botulinum*. Les unités Allergan ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique. Flacon de 50 Unités. Flacon de 100 Unités. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour solution injectable. Poudre blanche. VISTABEL apparaît comme un fine dépôt blanc qui peut être difficile à voir à la base du flacon. **DONNÉES CLINIQUES** Indications thérapeutiques VISTABEL est indiqué pour l'amélioration temporaire de l'apparence: des rides verticales inter-sourcilières modérées à sévères, observées lors du froncement maximal (rides glabellaires) et/ou ; des rides canthales latérales (pattes d'oie) modérées à sévères observées au maximum du sourire et/ou ; des rides du front modérées à sévères observées lors de l'élevation maximale des sourcils, lorsque la sévérité des rides du visage entraîne un retentissement psychologique important chez les patients adultes. Posologie et mode d'administration. Consultez les recommandations spécifiques pour chaque indication décrite ci-dessus. Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre. Les doses recommandées en unités Allergan sont différentes d'autres préparations de toxine botulinique. **Patients âgés**. Les données cliniques de phase 3 avec VISTABEL sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans. Aucun ajustement posologique spécifique n'est requis pour l'utilisation chez les personnes âgées. **Patients pédiatriques**. Chez les sujets de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de VISTABEL dans le traitement des rides glabellaires, observées lors du froncement maximal, des pattes d'oie observées au maximum du sourire ou des rides du front observées lors de l'élevation maximale des sourcils n'ont pas été démontrées. L'utilisation de VISTABEL n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans. **Mode d'administration**. Le traitement par VISTABEL doit être administré par des médecins ayant les qualifications adéquates, ayant une bonne expérience du traitement et disposant de matériel approprié. VISTABEL après reconstitution, ne doit être utilisé que pour une seule séance d'injection(s) par patient. Excès du produit non utilisé doit être éliminé, comme décrit dans le résumé des caractéristiques du produit complet. Des précautions particulières doivent être prises pour la préparation et l'administration du produit ainsi que pour l'inactivation et l'élimination de la solution restante non utilisée. Le volume d'injection recommandé par site musculaire est de 0,1 ml. Il y a lieu de veiller à ne pas injecter VISTABEL dans un vaisseau sanguin lorsque le produit est injecté dans les rides verticales inter-sourcilières observées lors du froncement maximal (appelées aussi rides glabellaires), dans les lignes canthales latérales observées au maximum du sourire (appelées aussi pattes d'oie) ou dans des rides du front observées lors de l'élevation maximale des sourcils. L'intervalle entre deux traitements ne doit pas être inférieur à trois mois. **Instructions d'administration pour les rides glabellaires observées lors du froncement maximal** : VISTABEL, après reconstitution (50 Unités/1,25 ml ou 100 Unités/2,5 ml), est injecté à l'aide d'une aiguille stérile de 30 gauges. On injecte 0,1 ml (4 Unités) dans chacun des 5 sites d'injection (voir illustration 1) : 2 injections dans chaque muscle corrugator et 1 injection dans le muscle procerus, soit une dose totale de 20 Unités. Avant injection, le pouce ou l'index doit être placé fermement sous le rebord orbitaire afin d'éviter l'extravasation sous le rebord orbitaire. L'aiguille devra être orientée vers le haut et vers la ligne médiane lors de l'injection. Afin de réduire les risques de ptose de la paupière, la dose maximum de 4 Unités par site d'injection ainsi que le nombre de sites d'injection ne doivent pas être dépassés. En plus, les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées, en particulier chez les patients dotés d'importants complexes abaisseurs des sourcils (depressor supercilii). Les injections dans le muscle corrugator doivent être faites dans la partie centrale de ce muscle, au moins à 1 centimètre au-dessus de l'arcade sourcilière. Une amélioration de la sévérité des rides glabellaires observées lors du froncement maximal s'observe, en général, en une semaine après le traitement. L'effet du traitement a été démontré jusqu'à 4 mois après injection. **Méthode et voie d'administration pour les pattes d'oie observées au maximum du sourire** : Le VISTABEL reconstitué (50 Unités/1,25 ml ou 100 Unités/2,5 ml) est injecté à l'aide d'une aiguille de 30 gauges. 0,1 ml (4 Unités) est injecté dans le muscle orbiculaire dans chacun des 3 sites de chaque côté (pour un total de 6 sites d'injection), représentant une dose totale de 24 Unités dans un volume total de 0,6 ml (12 Unités par côté). Afin de réduire les risques de ptose de la paupière, la dose maximum de 4 Unités par site d'injection ainsi que le nombre de sites d'injection ne doivent pas être dépassés. De plus, les injections devront être faites de façon temporaire par rapport à l'orbite, en s'assurant de respecter une distance de sécurité par rapport au muscle contrôlant l'élevation de la paupière. Les injections doivent se faire en orientant la pointe biseautée de l'aiguille vers le haut et en l'éloignant de l'œil. La première injection (A) doit se faire à environ 1,5 à 2,0 cm à l'extrémité du canthus latéral et juste à l'extrémité du rebord orbitaire. Si les rides de la région des pattes d'oie sont au-dessus et sous le canthus latéral, injecter comme le montre l'illustration 2. Autrement, si les rides de la région des pattes d'oie sont principalement sous le canthus latéral, injecter comme le montre l'illustration 3. Pour le traitement simultané des rides glabellaires observées lors du froncement maximal, la dose est de 24 Unités pour les pattes d'oie observées au maximum du sourire et de 20 Unités pour les rides glabellaires (voir Méthode et voie d'administration pour les rides glabellaires et l'illustration 1), pour une dose totale de 44 Unités dans un volume total de 1,1 ml. L'investigateur a estimé que la sévérité des pattes d'oie observées au maximum du sourire s'est améliorée en une semaine de traitement. Les effets ont été démontrés pendant une période médiane de 4 mois après l'injection. **Instructions d'administration pour les rides du front observées lors de l'élevation maximale des sourcils**. VISTABEL, après reconstitution (50 Unités/1,25 ml ou 100 Unités/2,5 ml) est injecté à l'aide d'une aiguille stérile de 30 gauges. On injecte 0,1 ml (4 Unités) dans chacun des 5 sites d'injection dans le muscle frontal, soit une dose totale de 20 Unités dans un volume total de 0,5 ml (voir figure 4). La dose totale pour le traitement simultané des rides du front (20 Unités) et des rides glabellaires (20 Unités) est de 40 Unités/1,0 ml. Pour déterminer l'emplacement des sites d'injection appropriés dans le muscle frontal, le rapport entre la taille du front du patient et la répartition de l'activité du muscle frontal doit être évalué. Les lignes horizontales de traitement, listées ci-dessous, doivent être localisées en palpant légèrement le front au repos et lors de l'élevation maximale des sourcils : bord supérieur de l'activité du muscle frontal ; environ 1 cm au-dessus du pli supérieur du front ; ligne inférieure de traitement : à mi-distance entre le bord supérieur de l'activité du muscle frontal et la ligne inférieure de traitement. Les 5 injections doivent être pratiquées à l'intersection des lignes de traitement horizontales et des repères verticaux suivants : sur la ligne inférieure de traitement, au niveau de la ligne médiane du visage et à 0,5 - 1,5 cm du milieu de la ligne de fusion frontale (crête frontale) repérée par palpation; recommencez pour l'autre côté ; sur la ligne supérieure de traitement, à mi-distance entre les sites latéral et médian de la ligne inférieure de traitement ; recommencez pour l'autre côté. L'amélioration de la sévérité des rides du front observées lors de l'élevation maximale des sourcils est survenue en une semaine après le traitement. L'effet a été démontré pendant environ 4 mois après l'injection. Pour un traitement simultané des rides glabellaires et des rides de la partie d'oie, la dose totale est de 64 Unités, réparties en 20 Unités pour les rides du front, 20 Unités pour les rides glabellaires, et 24 Unités pour les rides de la partie d'oie. **Informations générales** En cas d'échec au traitement après une première séance, c'est-à-dire en l'absence, un mois après injection, d'amélioration significative par rapport au bilan initial, il y a lieu : d'analyser les causes de l'échec, qui peuvent être diverses : erreur dans les unités injectées, technique d'injection, formation d'anticorps neutralisant la toxine, dose insuffisante ; de réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A. En l'absence d'effets indésirables suite à la première séance de traitement, commencez une deuxième séance de traitement en espaçant les deux séances de traitement d'au moins trois mois. Pour les rides glabellaires observées lors du froncement maximal, en cas de dose insuffisante, commencez une deuxième séance de traitement en ajustant la dose totale jusqu'à 40 ou 50 Unités, en tenant compte de l'analyse de l'échec précédent. L'efficacité et la sécurité d'injections répétées de VISTABEL au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées. **Contre-indications** VISTABEL est contre-indiqué : chez les individus présentant une hypersensibilité connue à la toxine botulinique de type A ou à l'un des excipients du produit, en cas de myasthénie grave ou de syndrome de Eaton-Lambert, en cas d'infection aux sites d'injection proposés. **Effets indésirables Général** D'après les essais cliniques contrôlés pour les rides glabellaires observées lors du froncement maximal, des effets indésirables considérés comme étant reliés à VISTABEL par l'investigateur ont été rapportés chez 23,5 % (placebo : 19,2%) des patients. Lors du cycle 1 de traitement dans les essais cliniques clés pour pattes d'oie observées au maximum du sourire, 7,6 % des patients (24 Unités uniquement pour les pattes d'oie) et 6,2 % des patients (administration de 44 Unités : 24 Unités pour les pattes d'oie et en même temps que 20 Unités pour les rides glabellaires) ont présenté des effets indésirables par rapport à 4,5 % des patients traités avec placebo. Lors du premier cycle de traitement des essais cliniques conduits sur les rides du front observées lors de l'élevation maximale des sourcils, des effets indésirables considérés comme étant reliés à VISTABEL par l'investigateur ont été rapportés chez 20,6 % des patients traités par 40 Unités (20 Unités dans le muscle frontal et 20 Unités dans le complexe glabellaire) et 14,3 % des patients traités par 64 Unités (20 Unités dans le muscle frontal, 20 Unités dans le complexe glabellaire et 24 Unités dans la zone des rides canthales latérales), par comparaison avec 8,9 % des patients du groupe placebo. Les effets secondaires peuvent être associés au traitement, à la technique d'injection ou aux deux. En général, les effets indésirables s'observent dans les premiers jours qui suivent l'injection et sont transitoires. La plupart des effets secondaires rapportés étaient de gravité légère à modérée. L'action pharmacologique attendue de la toxine botulinique est une faiblesse musculaire locale. Cependant, la faiblesse des muscles adjacents et/ou des muscles à distance du site d'injection a été rapportée. L'apparition d'un ptosis qui peut être due à la technique d'injection correspondrait à l'action pharmacologique de VISTABEL. Comme pour toute injection, on peut observer une douleur/brûlure/piqûre, un œdème et/ou un hématome lié à l'injection. On a également signalé de la fièvre et un syndrome grippal après des injections de toxine botulinique. **Effets indésirables - fréquence** Les effets indésirables classés par classe-organe et fréquence sont définies ainsi : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$). **Rides glabellaires** : Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, après injection de VISTABEL 20 Unités dans le traitement des rides glabellaires uniquement : **Infections et infections** Peu fréquent : infections. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : anxiété. **Affections du système nerveux** Fréquent : vertiges, céphalées, paresthésies. Peu fréquent : vertiges, céphalées, paresthésies, vertiges. **Affections musculaires** Fréquent : ptosis de la paupière. Peu fréquent : vertiges, céphalées, paresthésies, vertiges. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : pneumopathie d'inhalation, dyspnée, bronchospasme, dépression, insuffisance respiratoire. **Affections gastro-intestinales** : Douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale, dysphagie, nausées, vomissements. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, ptosis de la sourcil, dermatite postopératoire, érythème polymorphe, hyperhidrose, madrose, prurit, rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : atrophie musculaire, myalgie, contractions musculaires localisées / contractions musculaires involontaires. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : dénutrition, atrophie, malaise, fièvre. Des effets indésirables, pouvant être liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été très rarement rapportés après traitement par la toxine botulinique (p. ex. faiblesse musculaire, dysphagie, constipation ou pneumopathie d'inhalation pouvant être fatale). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarant tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration listé dans le RCP TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Abbvie SA, Av. Einstein, 14 - B-1300 Wavre. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Flacon de 50 Unités : BE : BE281477 - LU : 2008100021 - Flacon de 100 Unités : BE : BE545333 - LU : 2008100021. MODE DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 07/2024.



Pfizer: chiffres, perspectives et stratégie

Il y a quelques semaines, David Lepoittevin rejoignait le paysage pharmaceutique belgo-luxembourgeois en tant que Country Manager de Pfizer Belgique-Luxembourg. Nous l'avons rencontré, en compagnie de Réginald Decraene, bien connu comme directeur de Pfizer Luxembourg et président de IML (Innovative Medicines for Luxembourg).

Interview: Dr Eric Mertens - Photos: Michel Brumat

David Lepoittevin, vous êtes biochimiste de formation, avec une formation commerciale en troisième cycle à travers un MBA. Vous travaillez chez Pfizer depuis plus de 23 ans, principalement en France, avec un intermède de trois années au Maroc avec des responsabilités sur l'Afrique du Nord. Sur votre CV, on remarque pas mal de lignes. Comment les résumer?

D. Lepoittevin: Au cours de cette carrière déjà longue chez Pfizer, je me suis beaucoup investi dans le marketing, dans différentes aires thérapeutiques dont la neurologie et les pathologies cardiovasculaires, mais aussi au niveau opérationnel, comme directeur des ventes, directeur de l'accès au marché, directeur des affaires publiques et directeur d'une business unit dans le primary care. Au total, je dois en effet être passé par douze ou treize fonctions.

Quelle est la place du Luxembourg au sein de ce binôme Belgique-Luxembourg? Onzième province ou identité propre?

R. Decraene: C'est précisément une des spécificités de Pfizer. Nous avons une entité luxembourgeoise, ce qui n'est pas le cas de toutes les entreprises pharmaceutiques. Et Pfizer place un focus important sur le Luxembourg, avec une quinzaine de personnes au Kirchberg.

La présence de David sur le terrain, à la rencontre des acteurs du terrain luxembourgeois, en témoigne. Et le poids du Luxembourg est loin d'être celui d'une onzième province.

Outre son activité commerciale locale, Pfizer a aussi fait le choix du Luxembourg pour y héberger certaines de ses activités à l'international.

D. Lepoittevin: La notion d'ancrage local est importante pour Pfizer, car une fois qu'on est établi dans un pays, on met les moyens à la hauteur pour y développer notre activité. C'est ce que nous faisons à travers les équipes de Réginald, à travers la mise à disposition de l'ensemble du portefeuille thérapeutique de Pfizer. Et par rapport à d'autres pays, dans certains dossiers, les avancées sont plus rapides au Luxembourg. Nous avons donc un réel intérêt stratégique en pouvant mettre rapidement nos innovations thérapeutiques à la disposition des patients.

Aujourd'hui, comme directeur du pôle Belgique-Luxembourg, comment se partagent les responsabilités entre vous et Réginald Decraene?

D. Lepoittevin: Pour être clair - car nous savons que la communication ini-

tiale dans la presse luxembourgeoise a suscité de l'émotion: le responsable de Pfizer pour le Luxembourg est Réginald. J'ai pour ma part un rôle de coordination entre les deux pays.

R. Decraene: Par ailleurs, Pfizer est un laboratoire présent auprès des généralistes et des spécialistes, mais aussi auprès des pharmaciens. Et c'est un point important, car nous restons toujours disponibles pour toute demande d'information.

Nous sommes une industrie éthique: ce que nous communiquons est contrôlé, et nous mettons un point d'honneur à apporter une information pertinente à chaque professionnel de la santé.

D. Lepoittevin: La prise en charge est aujourd'hui multidisciplinaire, dans un grand nombre d'affections. C'est pourquoi nous développons, dans nos aires thérapeutiques, des outils et des informations pour chaque professionnel: médecins, pharmaciens, mais aussi dans certains cas le personnel infirmier.

Cette cohérence nous permet d'aider chaque professionnel dans l'information du patient.



Pfizer est fortement investi en recherche en Belgique. Y a-t-il des projets au niveau luxembourgeois?

R. Decraene: Il y a en effet une réflexion au sein d'IML, pour voir dans quelle mesure il serait possible de faciliter l'intégration du Luxembourg aux projets de recherche en Belgique. L'idée est de ne pas devoir répéter les protocoles de recherche, les soumissions aux comités d'éthique, et toutes les procédures qu'implique la recherche. Cela permettrait d'impliquer beaucoup plus facilement les centres luxembourgeois.

Au vu de votre expérience à l'international, comment percevez-vous l'ouverture du marché luxembourgeois par rapport à l'industrie pharmaceutique?

D. Lepoittevin: Une grande spécificité que j'ai remarquée dès mes premiers contacts est une grande proximité dans les échanges avec les différents stakeholders de la santé. On ressent un véritable intérêt commun, partagé, à développer la mise à disposition du médicament et l'accès du patient luxembourgeois aux innovations thérapeutiques. Cette volonté de ne pas perdre de temps, le

**«On ressent un véritable intérêt commun, partagé, à développer la mise à disposition du médicament et l'accès du patient luxembourgeois aux innovations thérapeutiques.»
D. Lepoittevin**

Le saviez-vous?

C'est en Belgique, à Puurs-Sint-Amands, que se situe le plus grand site de production et de conditionnement européen de Pfizer et même l'un des plus grands au monde pour le groupe. Plus de 500 millions de doses de vaccins et médicaments injectables y sont produites chaque année dans des normes de qualité et de sécurité extrêmement strictes.

Pfizer Puurs produit notamment:

- Des vaccins contre les pneumocoques, les méningocoques, l'encéphalite à tiques, contre le COVID-19 ou le RSV
- Des médicaments injectables stériles : traitements oncologiques, antifongiques et anti-infectieux, antidouleurs et anti-inflammatoires, immunosuppresseurs, contraceptifs injectables...

Le site compte aujourd'hui près de 4500 collaborateurs, sur les plus de 5000 employés que l'entreprise compte en Belgique et au Luxembourg.

côté pragmatique se ressent beaucoup plus que dans d'autres pays.

R. Decraene: L'accessibilité de nos interlocuteurs y est évidemment pour beaucoup, mais c'est un partenariat. Le fait d'être présents au Luxembourg, d'avoir établi de vraies relations depuis de nombreuses années, y contribue grandement aussi.

On perçoit par ailleurs un intérêt pour l'industrie au sein de la nouvelle équipe gouvernementale, mais aussi du monde bancaire, avec une mise en avant du monde de la santé et des biotechs pour les années futures.

D. Lepoittevin: L'usage compassionnel du médicament - que l'industrie appelle medical need program - est une parfaite illustration de l'importance du dialogue entre les laboratoires pharmaceutiques

et les autorités régulatrices de la santé. Pfizer s'engage clairement dans ce domaine, vis-à-vis des prescripteurs comme vis-à-vis des patients, et c'est une des raisons pour lesquelles la mise sur pied de l'agence luxembourgeoise du médicament nous paraît fondamentale.

Cet accès précoce à l'innovation, dont on sait qu'il est parfois source de frustration de la part des médecins dans certaines spécialités, est tout particulièrement vrai au vu du pipeline de recherche de Pfizer...

D. Lepoittevin: Pfizer dispose d'un pipeline global extrêmement riche, qui comprend à l'heure actuelle autour de 115 médicaments candidats à différents stades de développement dans différents domaines thérapeutiques, dont l'oncolo-

«On perçoit par ailleurs un intérêt pour l'industrie au sein de la nouvelle équipe gouvernementale, mais aussi du monde bancaire, avec une mise en avant du monde de la santé et des biotechs pour les années futures.»
R. Decraene

Un pipeline de 115 molécules

Vous voulez en savoir plus sur l'impressionnant pipeline de Pfizer? Marie-Lise Verschelden, responsable de la Communication pour Pfizer, nous le détaille ci-dessous, en mode «corporate».

Pour ce que nous regroupons sous l'appellation «**Primary care**», le pipeline se concentre beaucoup sur les vaccins, le portfolio COVID-19 et les traitements pour le diabète, l'obésité ou encore la cachexie.

L'oncologie est un domaine prioritaire pour Pfizer, qui y consacre 40% de ses investissements en R&D.

Le solide portefeuille de produits de Pfizer comprend 60 programmes en oncologie à l'échelle mondiale, avec un accent particulier sur les produits biologiques. Nous espérons améliorer la vie de nombreuses personnes atteintes d'un cancer au cours des cinq prochaines années, en visant à doubler le nombre de patients traités avec nos médicaments anticancéreux innovants

d'ici 2030.

Pfizer se concentre sur quatre types principaux de cancers:

- 1. Cancer du sein:** y compris divers sous-types hormonaux.
- 2. Cancers génito-urinaires:** couvrant les cancers de la prostate et urothéliaux.
- 3. Cancers thoraciques:** y compris les tumeurs malignes du poumon.
- 4. Tumeurs malignes hématologiques:** ciblant le myélome multiple, la maladie de Hodgkin et d'autres lymphomes.

En inflammation et immunologie, la recherche se concentre principalement sur la dermatologie (dermatite atopique, lupus, acné, etc.) et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (maladie de Crohn, colite ulcéreuse...),



avec des investissements continus dans des produits encore plus performants et des traitements plus efficaces.

Enfin, pour les maladies rares, Pfizer travaille entre autres sur la drépanocytose et l'hémophilie. ■



R. Decraene: En effet, nous sommes toujours prêts à être autour de la table. Nous sommes un maillon de la chaîne de la santé, nous sommes désireux de partager notre expertise et d'échanger sur les besoins de chacun. C'est dans cette optique, d'ailleurs, que l'industrie pharmaceutique s'est réunie au sein d'IML au Luxembourg, à la demande du ministre de la Santé de l'époque. ■

gie (domaine dans lequel nous investissons actuellement 40% de nos budgets R&D), la médecine interne, la vaccinologie, l'immunologie et l'inflammation, les maladies rares et les anti-infectieux.

Prenons la vaccination, par exemple, une aire majeure qui a été particulièrement mise en lumière pour le grand public lors de la pandémie de COVID-19. Pfizer travaille beaucoup sur les vaccins combinés, qui constituent l'avenir de la vaccination, dans l'optique de combinaisons grippe-COVID et grippe-RSV.

Un vaccin contre le streptocoque du groupe B entre également en phase II, suscitant bon nombre d'attentes. Et l'on peut aussi mentionner un *medical need* important: le *Clostridium difficile*, face auquel le corps médical est fort dépourvu.

Nous travaillons aussi actuellement sur le développement d'un vaccin contre la

maladie de Lyme, sujet important notamment au Luxembourg.

La question traditionnelle de Semper Luxembourg... Si vous aviez une baguette magique, à quoi l'utiliserez-vous?

D. Lepoittevin: À ce que tout soit mis à disposition pour nous permettre de sauver des vies à travers l'innovation thérapeutique. Donc que l'écosystème nous permette d'apporter au bon patient le bon traitement, personnalisé ou non, dans le respect des plus hautes exigences de sécurité de nos produits.

Car, en effet, dans un nombre croissant de pathologies, on s'oriente vers une médecine ciblée, ce qui n'exclut pas un besoin large d'information. C'est nouveau pour tout le monde, et nous tenons à être partie prenante de cette évolution. Et nous sommes disponibles.



Bio perso

- David Lepoittevin est marié, père de deux filles.
- En arrivant en Belgique, il s'est rapproché de manière inattendue d'une de ses filles, étudiante à Louvain (Leuven).
- Passion personnelle, comme «Breton originaire de Saint-Malo»: le surf, et globalement toute activité sur l'eau.

MERCI POUR VOTRE CONFIANCE

Près de 120.000 patients bénéficient chaque mois d'informations santé fiables et pédagogiques au Grand-Duché de Luxembourg.

Ensemble, nous transformons l'attente en temps utile pour la santé publique.



dsb.lu/wasabee

Manuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens
Semper
LUXEMBOURG

letz.be | **healthy**

Wasabee
Health Solution



Alopecia areata: le poids de la maladie et les dernières évolutions thérapeutiques

Le Professeur Pierre-Dominique Ghislain (Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain) était présent il y a quelques semaines au Luxembourg, à l'invitation des laboratoires Pfizer, pour une soirée scientifique sur l'alopecia areata (AA) et les résultats que l'on peut attendre avec le ritlecitinib (Litfulo®), premier double inhibiteur JAK3-TEC approuvé dès l'âge de 12 ans.

L'alopecia areata, ou alopecia areata (AA), affecte environ 2% de la population à un moment ou l'autre de l'existence. La perte de cheveux due à l'AA peut aller de plaques bien définies à une perte diffuse ou totale, touchant généralement le cuir chevelu, mais pouvant également concerner toutes les zones pileuses. Ainsi, des zones de perte de poils sur la barbe peuvent s'observer chez l'homme, alors que chez certains patients, seuls les sourcils et les cils sont touchés. Les ongles peuvent aussi être atteints, avec de fines piqures ponctuelles, un aspect rugueux moins bien défini, ou encore des stries longitudinales (trachyonychie). Le tout sous des formes aiguës, autolimitantes, ou sous une forme chronique.

L'**étiologie** est complexe, faisant inter-

venir des facteurs génétiques et environnementaux et impliquant des réponses auto-immunes et inflammatoires, et la maladie atteint tant les enfants que les adultes. Les comorbidités sont multiples, avec de nombreuses associations à des désordres immunitaires, tels que le psoriasis ou le vitiligo.

Comme on peut s'en douter, l'**impact psychologique** peut être lourd, avec une prévalence élevée de troubles psychiatriques tels qu'anxiété et dépression, pouvant aller jusqu'au risque suicidaire et un taux élevé de harcèlement chez les enfants. Et même si les patients s'en accommodent, il s'agit d'une maladie «*extrêmement compliquée au quotidien*», pour reprendre la formule du Pr Ghislain, avec un impact réel sur la qualité de vie des patients et de leur entourage, et un impact économique non négligeable.

Ritlecitinib: double inhibiteur JAK3-TEC, approuvé chez l'adolescent comme chez l'adulte

Approuvé par la FDA depuis juin 2023 dans le traitement de l'AA sévère aux États-Unis, le ritlecitinib a été autorisé en septembre 2023 par la Commission européenne pour le traitement de l'AA sévère, ce qui en a fait la première molécule autorisée par la CE pour traiter les personnes atteintes d'alopecia areata sévère dès l'âge de 12 ans, et ce sur



la base notamment des données de sécurité établies dans l'eczéma atopique.

Le ritlecitinib est un double inhibiteur JAK3-TEC, qui se présente sous la forme d'un comprimé à prendre une fois par jour. L'approbation de la CE est basée sur le programme d'essais cliniques pivots ALLEGRO, comprenant l'étude de phase 2b/3 ALLEGRO qui a évalué le ritlecitinib chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'alopecia areata avec une perte de cheveux de 50% ou plus, y compris des patients atteints d'alopecia totalis (perte totale des cheveux sur le cuir chevelu) et d'alopecia universalis (absence complète de cheveux au niveau du cuir chevelu et de poils dans toutes les zones pileuses du corps).

Vu son caractère hautement sélectif du JAK3, dans la famille JAK, on attend, avec le ritlecitinib, une réduction du risque de certains effets secondaires associés à une inhibition moins sélective, notamment une réduction du risque d'infections (en particulier virales). Ce mode d'action dual et hautement sélectif pourrait aussi être bénéfique dans le contexte de la physiopathologie sous-jacente de l'AA.

«L'étude ALLEGRO a montré que, sur 24 mois, environ la moitié des patients ont une réponse d'au moins 80%. Et ce avec une excellente tolérance du médicament.»

Traiter ou ne pas traiter: quelles recommandations?

Le choix de traiter fait l'objet de diverses recommandations qui varient selon les pays.

Pour certains patients, peu affectés, et compte tenu de la possibilité de rémissions spontanées, l'abstention peut être une option valide. Cependant, compte tenu du faible taux de repousse spontanée dans les cas d'AA sévère, l'approche «attentiste» n'est pas recommandée pour les patients éligibles à un traitement systémique, en particulier si les patients sont demandeurs d'un traitement ou redoutent une aggravation à venir. Le choix entre traitements topiques, traitements mini-invasifs (corticosté-

roïdes intralésionnels) et thérapies systémiques sort du cadre de cet article, mais si l'on opte pour un traitement systémique, les recommandations les plus récentes placent les inhibiteurs des kinases en première intention. C'est notamment le cas pour le consensus d'expert européen de l'EADV, édition 2024.

Les «plus» du ritlecitinib

Parmi les inhibiteurs des kinases, outre les bénéfices en termes d'efficacité, on notera encore que:

- le ritlecitinib n'est actuellement pas concerné par l'avertissement de sécurité de l'EMA recommandant de limiter l'utilisation des inhibiteurs de JAK chez certains groupes de patients, ni

par la black box de la FDA concernant le risque accru d'événements cardiaques graves, de cancer, de caillots sanguins et de décès associés aux inhibiteurs de JAK;

- le ritlecitinib est approuvé depuis 2023 aux États-Unis (juin) et en Europe (septembre) pour le traitement des adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'AA sévère. ■

Dr R. Dehesbaye,

d'après la présentation du

Pr Pierre-Dominique Ghislain

Références:

Long-term safety and efficacy of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata and at least 25% scalp hair loss: Results from the ALLEGRO-LT phase 3, open-label study. C. Tziotziou et al. First published: 23 January 2025 <https://doi.org/10.1111/jdv.20526>
LITFULO (ritlecitinib) EU Summary of Product Characteristics. October 2024.

ALLEGRO: tolérance et efficacité

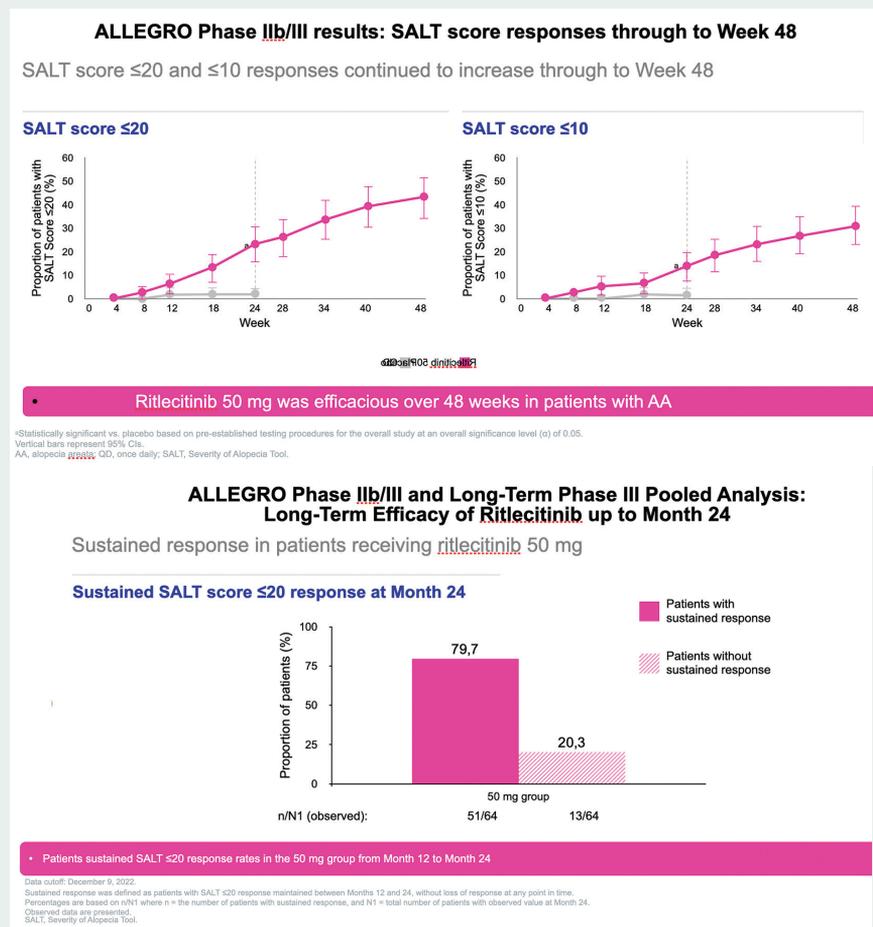
ALLEGRO est une étude pivotale importante pour le ritlecitinib, menée sur une population de patients sélectionnée de manière extrêmement stricte, qui a montré une efficacité cliniquement significative et durable (tant rapportée par les cliniciens que par les patients) jusqu'au 24^e mois.

Pr Ghislain: «Le score SALT est l'équivalent dans l'alopecie du score PASI dans le psoriasis, et correspond au taux d'atteinte de la pelade, c'est-à-dire au pourcentage de cuir chevelu atteint. L'étude ALLEGRO a montré que, sur 24 mois, environ la moitié des patients ont une réponse d'au moins 80%. Et ce avec une excellente tolérance du médicament.»

Pour être plus précis, sur les 191 patients de l'étude de phase III ALLEGRO-LT :

- 60,8% (données observées) et 46,1% (données LOCF) des patients ont obtenu un score SALT ≤ 20 .
- 50,8% (données observées) et 37,7% (données LOCF) des patients ont obtenu un score SALT ≤ 10 .

À l'analyse poolée de l'efficacité à long terme, jusque 24 mois, l'étude montre aussi une réponse soutenue chez les patients sous ritlecitinib 50 mg, et ce chez près de 80% des patients.



Relaxine

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

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

30 comprimés pelliculés

Prix public : € 12,25

N° national : 0243687



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

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

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

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

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

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

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

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

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

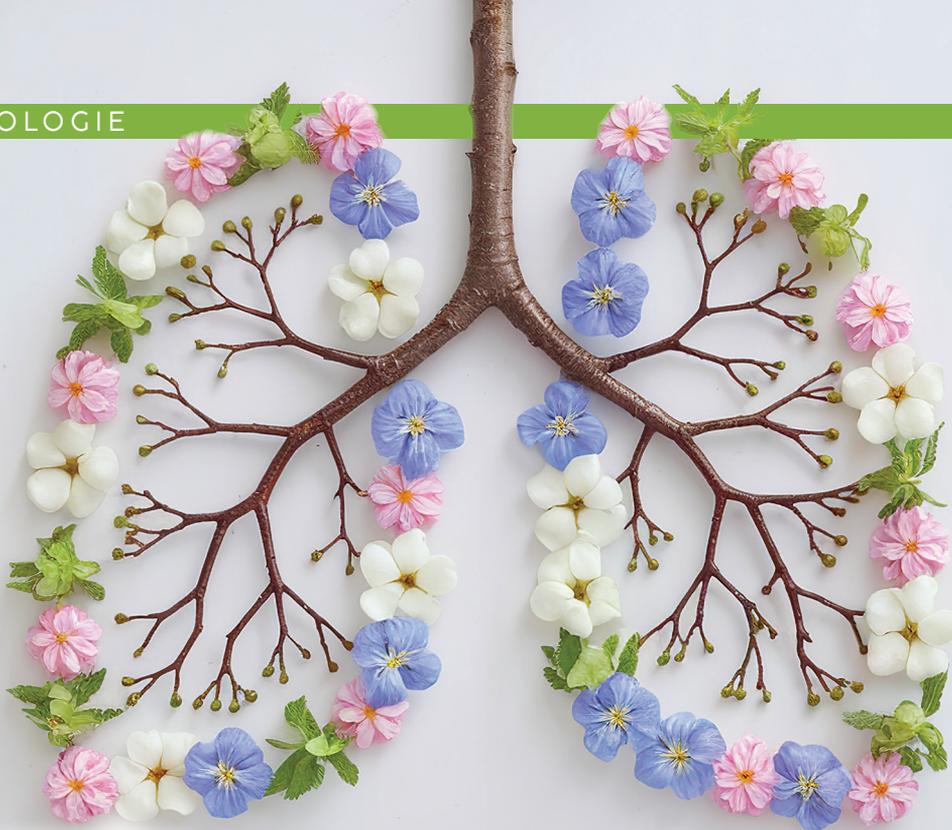
5.2. Propriétés pharmacocinétiques : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique :** Données non fournies.

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

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

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

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



Allergie et vie quotidienne



Nous vous proposons aujourd'hui la seconde partie du compte rendu consacré aux temps forts du 20^e congrès de la Société Française d'Allergologie qui s'est tenu à Paris à la mi-avril. Pour rappel, la 1^{re} partie donnait la parole au Pr Virginie Doyen (UCLouvain, site Mont-Godinne), Présidente du Conseil scientifique du Congrès, sur la nécessaire (r)évolution de l'allergologie confrontée à une véritable épidémie de maladies allergiques pour la prochaine décennie. Étaient aussi au programme les techniques de désensibilisation allergénique, les dispositifs connectés dans l'asthme de l'enfant, les allergies aux chats, trois cas cliniques d'allergie médicamenteuse et alimentaire, des considérations sur le lien pollen-pollution et la consultation du futur en allergologie.

Les allergies: un défi de tous les jours ou une opportunité pour repenser notre mode de vie?
Le congrès francophone d'allergologie ouvre le débat.

Cette seconde partie est consacrée d'abord à l'urticaire chronique, une maladie débilitante associée à des comorbidités auto-immunes et psychiatriques, des coûts économiques élevés et un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients. Le diagnostic différentiel est large et la prise en charge parfois compliquée. La dernière décennie a vu l'arrivée de nouvelles options thérapeutiques (agents biologiques) qui surviennent à point nommé pour soulager les 30 % de patients non-répondeurs aux antihistaminiques de dernière génération et à l'omalizumab. Pour suivre, un article qui sent bon l'été pour les fé-

rus de plongée sous-marine : l'asthme est-il une contre-indication? Ensuite ce lien étroit entre la rhinite allergique et l'asthme allergique au point que les 2 entités cohabitent souvent, véhiculant l'idée que l'asthme est inéluctable alors qu'une prévention est possible. Enfin, l'eczéma des mains/dermatite atopique ou non empoisonne la vie quotidienne de milliers de personnes, et les professionnels de santé ne sont pas épargnés. La bonne nouvelle est l'efficacité des agents biologiques comme les anti-interleukines (IL) qui s'ajoutent aux dermocorticoïdes et crèmes hydratantes et réparatrices... ■

Urticaire chronique

Une pathologie fréquente, une prise en charge complexe

L'urticaire chronique est une maladie débilitante associée à des comorbidités auto-immunes et psychiatriques, des coûts économiques élevés et un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients et leurs performances au travail et à l'école. Une rémission spontanée est observée dans les 5 ans chez environ 50% des patients, mais beaucoup nécessitent un traitement à long terme. C'est une des dermatoses les plus fréquentes à l'origine de 1 à 2% des consultations de dermatologie et d'allergologie particulièrement chez les personnes atteintes de maladies atopiques (rhinite allergique, asthme allergique, dermatite).

La maladie est très hétérogène, avec différents endotypes qui font que plus d'un tiers des patients ne sont pas soulagés par les antihistaminiques H1 de deuxième génération à hautes doses, l'omalizumab ou la ciclosporine. Fort heureusement sont apparues ces dernières années, de nouvelles options thérapeutiques comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, les thérapies anti-cytokines et la déplétion des mastocytes, dont on attend qu'elles soient capables de modifier l'histoire de la maladie. Un état des lieux lors du 20^e Congrès francophone d'Allergologie¹.

L'urticaire est dite aiguë lorsque la durée des symptômes est inférieure ou égale à six semaines, et chronique lorsqu'elle évolue pendant plus de six semaines. La majorité des urticaires chroniques est dite spontanée (UCS), car il n'y a pas de facteur déclenchant unique spécifique. Le diagnostic se fonde sur la survenue de lésions érythémato-papuleuses, fugaces et prurigineuses, parfois associées à des œdèmes sous-cutanés ou muqueux. Les papules et les plaques sont mobiles, fréquemment localisées sur les bras et les jambes. Les démangeaisons sont importantes et affectent sévèrement la qualité de vie. L'angio-œdème est généralement localisé au niveau du visage, des mains ou des pieds et des organes génitaux externes avec des lésions pâles et douloureuses d'une persistance de 48 à 72 heures. Le tableau peut se compliquer avec des manifestations sys-



témiques associées aux éruptions urticariennes récurrentes, en particulier une fièvre, une asthénie (34% des cas), des polyarthralgies (31%) et/ou des atteintes respiratoires, neurologiques ou cardiovasculaires. La maladie est très invalidante avec des complications majeures comme la privation de sommeil, une dépression, un isolement social, un manque d'énergie, une anxiété ou des troubles émotifs qui, dans la plupart des cas, vont durer de 1 à 5 ans, mais peuvent parfois persister durant des décennies.

Un diagnostic différentiel large

Le diagnostic différentiel est large avec des maladies immunologiques ou auto-immunes (vascularites urticariennes,

lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, dermatomyosite, dermatoses urticariennes...), des maladies auto-inflammatoires (fièvre méditerranéenne, syndrome de Schnitzler, arthrite systémique idiopathique juvénile...) ou des maladies hématologiques (lymphome non hodgkinien, cryoglobulinémie, syndromes hyperéosinophiliques). Un marqueur biologique comme la CRP peut être contributif selon cette étude sur 1253 patients, qui a montré une CRP élevée en cas de UCS et taux ≥ 5 mg/L chez un tiers des patients. Le point intéressant est qu'un taux élevé de CRP était significativement corrélé à l'activité de l'urticaire et à une moins bonne réponse thérapeutique aux antihistaminiques H1, même à doses augmentées.

Le traitement reste un défi

Le traitement non médicamenteux consiste à éviter les facteurs déclenchants tels que le stress, l'alcool, les opioïdes, l'aspirine et les AINS. Le traitement médicamenteux comporte, en première intention, les antihistaminiques H1 peu sédatifs (seconde génération). La persistance des symptômes après 2 à 4 semaines avec une posologie normale peut amener à doubler voire même quadrupler (off-label) les doses usuelles. Les corticoïdes systémiques sont parfois utiles en cas de poussées pendant un maximum de 10 jours en raison des effets indésirables qui peuvent résulter d'une utilisation prolongée (ostéoporose, diabète, hypertension). En seconde ligne, un anti-IgE (omalizumab) ou la ciclosporine peut améliorer la symptomatologie chez des patients réfractaires. Cependant, chez de nombreux patients, l'UC ne répond pas à cette approche linéaire en raison de l'hétérogénéité des mécanismes sous-jacents. Une étude a montré que près d'un quart des patients ont une maladie non contrôlée malgré une augmentation des doses d'antihistaminiques de deuxième génération; 296 (32%) des 921 non-répondeurs ou répondeurs partiels aux antihistaminiques sont également des non-répondeurs ou des répondeurs partiels à l'omalizumab.

Les promesses d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton

Le remibrutinib (REM) est un inhibiteur oral hautement sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui cible la dégranulation des mastocytes en aval du récepteur à IgE, un mécanisme clé de l'UCS. Il inhibe également l'activation des lymphocytes B, limitant la production d'auto-anticorps. Deux essais^{3,4} de phase 3 (REMIX-1 et REMIX-2), randomisés, multicentriques, en double aveugle vs placebo, ont évalué son efficacité et sa tolérance (25 mg, 2 fois/j) chez 925 patients (70% de femmes) présentant une UCS symptomatique sous antihistaminiques H1.

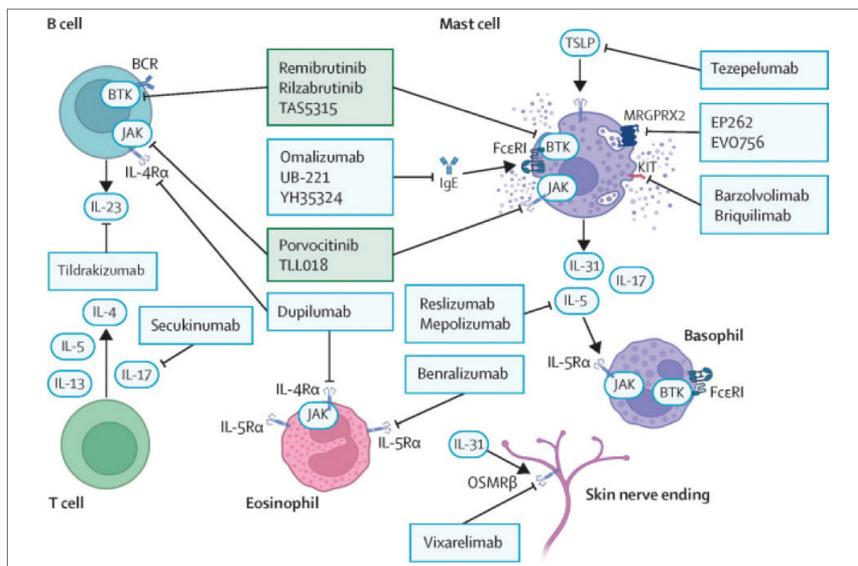
La réduction du score d'activité UAS7 entre l'inclusion et la semaine 12 (critère primaire) était significativement plus importante sous REM que sous placebo (-20,0 vs -13,8 dans REMIX-1, -19,4 vs -11,7 dans REMIX-2, $p < 0,001$), apparue dès la semaine 1 et persistante jusqu'à la semaine 52 (-23,2 et -23,0). Les proportions de patients avec des UCS contrôlées ($UAS7 \leq 6$) à S12 étaient de 49,8% (REMIX-1) et 46,8% (REMIX-2) sous REM vs 24,8% et 19,6% sous placebo ($p < 0,001$). Une réponse complète ($UAS7 = 0$) à S12 était obtenue chez 31,1% (REMIX-1) et 27,9% (REMIX-2) des patients

sous REM vs 10,5% et 6,5% sous placebo ($p < 0,001$). La fréquence des effets indésirables n'a pas changé sur le long terme. Ces effets (pétéchies, céphalées...) étaient transitoires et n'ont occasionné qu'un seul arrêt de traitement. Des résultats qui témoignent de l'efficacité du REM chez des patients avec un UCS réfractaire aux antihistaminiques H1.

Les messages

- Un algorithme de traitement de l'UCS est publié dans plusieurs recommandations internationales.⁵
- Le traitement de l'UCS reste un défi en raison de l'hétérogénéité de la physiopathologie.
- Des endotypes distincts pourraient mener à une approche thérapeutique personnalisée.
- Le dupilumab et le remibrutinib sont prometteurs dans l'UCS réfractaire.
- Le pipeline est plus que riche au niveau du lymphocyte B et du mastocyte.

À long terme, le paysage des médicaments contre l'urticaire devrait encore évoluer. D'autres approches pourraient contribuer à améliorer la prise en charge en ciblant les altérations du microbiome intestinal ou simultanément plusieurs voies cytokiniques. Ces approches pourraient inclure des anticorps bispécifiques, des traitements combinés associant l'omalizumab au dupilumab ou d'autres thérapies ciblées. ■



Traitements disponibles et nouveaux traitements en cours de développement pour l'urticaire chronique²

Références:

1. Soria A. CFA 2025
2. Zuberbier T, et al. Lancet, 2024 Jul 27;404(10 450):393-404. doi:10.1016/S0140-6736(24)00852-3.
3. Metz M, Giménez-Arnau A, Hide M et al. REMIX-1 and REMIX-2 Investigators. Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria. N Engl J Med 2025 ; 392(10) : 984-94.
4. Bérard F, et al. CFA, 2025;#CO-13
5. Zuberbier T, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy 2022 Mar;77(3):734-766. doi: 10.1111/all.15090

Asthme et plongée sous-marine

Attention, danger!

En cette période estivale, beaucoup s'adonnent ou rêvent de s'adonner à la plongée sous-marine avec ou sans bouteille. Mais peut-on concilier asthme et plongée? La question est récurrente même si l'asthme n'est plus aujourd'hui considéré comme une contre-indication formelle en raison de la suppression pulmonaire. Quasiment toutes les fédérations autorisent la pratique, mais sous conditions strictes. Quelles sont-elles? Le point dans cette communication «*Asthme et sport aquatique*» présentée par le Pr L. Guilleminault (France), destinée aux généralistes, souvent les premiers consultés, mais aussi aux pneumologues qui sont face à un patient qui peut minimiser ou cacher sa pathologie respiratoire.



Aujourd'hui, un asthme n'empêche pas de s'adonner à tous types de sport. Mais, quel que soit son profil (léger, modéré ou sévère), la maladie doit être traitée et contrôlée pour une pratique sans risque a fortiori lorsqu'il s'agit de plongée sous-marine. L'opinion qui prévaut est qu'elle est déconseillée aux patients asthmatiques, mais pas contre-indiquée a priori chez tous. On sait qu'une plongée est susceptible de majorer un bronchospasme, notamment dans les eaux froides et eaux profondes ou en cas d'exposition à des allergènes (pollens dans des compresseurs sans filtre). Les sujets atopiques non asthmatiques peuvent être plus à risque de développer une hyperréactivité bronchique. Les facteurs de risque de la plongée sont globalement l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique due à l'air froid et sec, un barotraumatisme à cause du piégeage d'air, la contamination de l'air (pollen), une embolie gazeuse ou l'impossibilité d'utiliser l'inhalateur de secours.

Autoriser sous conditions

Les fédérations nationales ont défini les conditions auxquelles doit satisfaire le candidat plongeur. En France, la Fédération française d'étude et de sport sous-marin (FFESSM) a publié une série de recommandations préalables à l'octroi de l'autorisation. Il est notamment rappelé au candidat plongeur qu'il doit renoncer à la plongée en période d'ins-

tabilité symptomatique de l'asthme, d'allergie, de symptômes mineurs (toux, gêne respiratoire modeste...) et qu'il doit attendre au moins 48 heures et jusqu'à 7 jours si nécessaire, après une crise d'intensité modérée. La recommandation actuelle est qu'en présence d'une notion d'asthme, une évaluation doit être réalisée par un pneumologue, avec une épreuve fonctionnelle respiratoire qui doit présenter les caractéristiques suivantes:

- un aspect strictement normal de la courbe débit-volume,
- un VEMS et une CVF > 80% des valeurs théoriques, un VEMS/CVF > 75%,
- un DEM (débit expiratoire maximal) 25-75 > 70 % de la théorique,
- une absence de réversibilité du VEMS sous bêta-2-mimétiques.

La plongée n'est pas envisageable si un des critères suivants est présent:

- plus de 6 crises d'asthme par an,
- un antécédent de crise grave,
- un asthme d'effort ou au froid,
- un syndrome obstructif même mineur,
- une réversibilité significative sous bêta-2-mimétiques.

La raison doit l'emporter sur la passion

Pour des raisons évidentes, il n'existe pas d'étude sur laquelle s'appuyer pour définir dans l'absolu un phénotype d'asthmatique plongeur à risque ou non

à risque. La prévalence de l'asthme chez les plongeurs est de l'ordre de 7%, à peu près similaire à celle observée dans la population générale. Le médecin rend en fait un avis d'expert basé sur la connaissance et l'expérience de l'asthme. L'éducation des patients doit être complète. Avant la plongée, il est important de s'assurer de l'absence de crise récente (dans les 7 jours par exemple), de l'absence d'évènements viraux récents qui pourraient exacerber l'hyperréactivité bronchique sous-jacente, de l'absence de facteurs connus déclenchant tels que l'air froid et sec, du bon contrôle de la maladie asthmatique pendant les semaines et les mois précédents. Il est également important que le patient ait une bonne connaissance des signes précurseurs d'une crise d'asthme, tels que la toux ou la sensation d'oppression thoracique. On peut lui recommander de s'aider avec une autosurveillance par *peak flow* (débit de pointe). Le patient doit être responsabilisé, considérant qu'il met sa propre vie en danger, mais aussi celle de son binôme. L'avis d'un pneumologue doit être demandé au moindre doute. Il ne sera jamais possible de garantir l'absence totale de risque. En tout état de cause, la raison doit l'emporter sur la passion. Bien que l'asthme puisse représenter un défi pour les amateurs de plongée, une approche collaborative et une discussion transparente entre le patient et le pneumologue permettent une pratique sécuritaire de ce loisir. ■



DISCRET



CONTINU



CIBLÉ



1
par jour



TECHNOLOGIE
BREVETÉE

Voltaren Patch Once Daily
140mg 5p
CEFIP : 189164
PP : 15,39 €

Voltaren Patch Once Daily
140mg 10p
CEFIP : 189162
PP : 26,49 €



Soulage la douleur en cas de foulures,
entorses ou ecchymoses aiguës **jusqu'à 24h!**

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Voltaren Patch Once Daily 140 mg emplâtre médicamenteux. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque emplâtre médicamenteux contient du diclofénac sous forme de 140 mg de diclofénac sodique. Chaque emplâtre médicamenteux contient 2,90 mg d'hydroxyanisole butylé. (E 320). **FORME PHARMACEUTIQUE** Emplâtre médicamenteux. Emplâtre autocollant blanc de 10x14 cm fait de tissu non tissé d'un côté et de papier de l'autre côté. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement local symptomatique de courte durée (max. 7 jours) de la douleur en cas de foulures, entorses ou ecchymoses aiguës des extrémités après un traumatisme contondant chez les adolescents à partir de 16 ans et les adultes. **Posologie et mode d'administration Posologie Adultes et adolescents à partir de 16 ans** : L'emplâtre médicamenteux doit être appliqué sur la zone douloureuse une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 1 emplâtre par jour, même s'il y a plus d'un traumatisme à traiter. Par conséquent, ne pas traiter plus d'une région douloureuse à la fois. **Durée d'utilisation** : L'utilisation de Voltaren Patch Once Daily doit être la plus courte possible pour soulager les symptômes. La durée d'utilisation ne doit pas dépasser 7 jours. Le bénéfice thérapeutique d'une utilisation plus longue n'est pas démontré. **Population âgée** : Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés qui sont plus sujets aux effets indésirables. **Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique** : Pour l'utilisation de Voltaren Patch Once Daily chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. **Population pédiatrique** : La tolérance et l'efficacité de Voltaren Patch Once Daily chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans ne sont pas établies. Si une utilisation du produit de plus de 7 jours est nécessaire pour soulager la douleur, ou si les symptômes s'aggravent, les parents des adolescents/patients sont invités à consulter un médecin. **Mode d'application / d'administration** Voie cutanée. Le produit doit être appliqué uniquement sur une peau intacte et saine et ne doit pas être appliqué lors du bain ou de la douche. Ne jamais découper l'emplâtre. Si nécessaire, l'emplâtre médicamenteux peut être maintenu en place par un filet élastique. Ne pas utiliser l'emplâtre sous un pansement occlusif. **Contre-indications** • Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ; • Hypersensibilité à tout autre médicament analgésique [anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris acide acétylsalicylique] ; • Antécédents de crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë provoquée par l'acide acétylsalicylique ou un autre AINS ; • Ulcère peptique évolutif ; • Application sur une peau endommagée, quelle que soit la lésion : dermatite exsudative, plaies ouvertes, brûlures, infections cutanées ou eczéma ; • Pendant le dernier trimestre de la grossesse ; • Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans. **Effets indésirables** Les catégories de fréquence suivantes sont utilisées pour signaler les effets indésirables : Très fréquents : $\geq 1/10$, Fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$, Peu fréquents : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$, Rares : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$, Très rares : $< 1/10\ 000$, Fréquence indéterminée : Ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Infections et infestations** Très rare : Eruption pustuleuse. **Troubles du système immunitaire** Très rare : Réaction d'hypersensibilité (incluant l'urticaire), œdème de Quincke, réaction de type anaphylactique. **Troubles du système respiratoire, thoracique et médiastinal** Très rare : Crise d'asthme. **Troubles du système cutané ou sous-cutané** Fréquents : Réactions cutanées locales telles que rougeur de la peau, eczéma, érythème, dermatite (incluant dermatite de contact et allergique), prurit, Rare : Dermate bulleuse (par exemple, érythème bulleux), sécheresse cutanée, Très rare : Réactions de photosensibilité **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : Réactions au site d'administration. L'absorption systémique du diclofénac après application topique est très faible et les niveaux plasmatiques de diclofénac sont également très faibles comparés aux taux plasmatiques de principe actif observés après l'utilisation de formes orales. La probabilité de survenue d'effets indésirables d'ordre systémique (tels que troubles gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux, les réactions d'hypersensibilité) pendant l'utilisation de l'emplâtre semble donc être faible. Cependant, lorsque le diclofénac est appliqué sur une surface de peau étendue et pendant une période prolongée, la possibilité de survenue d'effets indésirables d'ordre systémique ne peut être exclue. **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 : *Pour la Belgique* Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be. *Pour la 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. **Mode de délivrance** : Libre. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Haleon Belgium, Da Vincilaan 5, B-1930 Zaventem **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE: BE662454. LU: 2024030083. Numéros nationaux: 0958352, 0958366, 0958383, 0958397. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 10/04/2024. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE** Date d'approbation: 10/2024. **DATE OF CREATION** 01/2025. Trademarks are owned by or licensed to the Haleon group of companies. ©2025 Haleon group of companies or its licensor. Haleon Belgium. PM-BE-VOLT-24-00053.

Évolution d'une rhinite allergique

Un asthme allergique est-il inéluctable ?

Près de 100 millions d'Européens souffrent aujourd'hui de rhinite allergique et 70 millions présentent un asthme concomitant. Chez l'adulte, la prévalence de l'asthme est de l'ordre de 7%, avec 70% à 80% des asthmes qui sont allergiques, à l'origine de 22.000 hospitalisations par an et de 800 décès. La rhinite allergique est la comorbidité la plus fréquente de l'asthme, avec 80% des patients asthmatiques qui en souffrent. Un antécédent de rhinite allergique multiplie par 4 le risque de développer un asthme (OR = 3,82, $p < 0,001$) au terme d'une méta-analyse de 29 études incluant 274.489 patients. Le risque d'un mauvais contrôle de l'asthme est multiplié par 13 en cas de rhinite allergique modérée à sévère. Le risque de recours aux urgences est multiplié par 4 au terme d'une étude de cohorte incluant 557 patients présentant des symptômes d'asthme sévère. Pour le Pr Davide Caimmi (CHU Montpellier), ces chiffres ont de quoi inquiéter quand on sait que 45% des patients allergiques sont sous-diagnostiqués en Europe.

L'asthme allergique (AA) et la rhinite allergique (RA) ont un lien étroit qui s'explique d'abord par l'atopie, ensuite par la continuité des voies aériennes. Des mécanismes inflammatoires communs (inflammation T2, cytokines, etc.) sous-tendent ces 2 entités cliniques. L'opinion qui prévaut est que le diagnostic et le traitement de la rhinite allergique sont indispensables pour éviter la survenue d'un AA ou en améliorer le contrôle s'il est associé. Plusieurs cohortes ont montré que le risque de passage à l'asthme est une réalité chez les patients porteurs d'une RA. Dans la cohorte allemande MAAS (1314 enfants suivis jusqu'à l'âge de 10 ans), une RA à l'âge de 5 ans est identifiée comme le seul facteur de risque d'asthme ultérieur. Dans l'étude EPIC (749 enfants asthmatiques suivis pendant 1 an), les exacerbations de rhinite précèdent ou accompagnent celles de l'asthme. Les patients difficiles à contrôler ont plus de symptômes de rhinites et sont plus souvent sous antihistaminiques H1/corticoïdes nasaux et en échec.

Que peut-on attendre de l'ITA dans l'asthme allergique ?

L'immunothérapie allergénique (ITA) peut prévenir le développement d'un asthme, surtout à l'âge pédiatrique chez des patients avec une RA sans asthme.

L'effet attendu est une modification potentielle de l'évolution de la trajectoire allergique et une prévention de l'apparition d'un asthme. L'ITA peut être aussi un traitement complémentaire dans l'asthme allergique léger à modéré et contrôlé, associé à un allergène auquel le patient est sensibilisé et allergique. L'effet attendu est une réduction des symptômes et des autres traitements en cas d'AA et de RA concomitante. Dans cette étude française, l'ITA a permis de réduire de 50% la consommation de médicaments de la RA versus une augmentation de 30% sans ITA et de 40% la consommation de médicaments de l'AA versus une augmentation de 20%. Dans l'étude allemande REACT en vie réelle (46024 patients asthmatiques traités par ITA vs 14614 patients non traités), d'une durée de 9 ans, l'ITA est associée à une réduction des prescriptions des médicaments de la RA et de l'asthme (incluant les prescriptions pour obtenir le contrôle et soulager les symptômes de l'asthme). Les patients traités par ITA ont une probabilité significativement plus élevée de diminuer la charge thérapeutique de l'asthme au cours du temps ($p < 0,0001$). Ils ont aussi une diminution plus importante des exacerbations sévères d'asthme ($p < 0,05$) et des pneumonies avec une réduction des prescriptions d'antibiotiques et des hospitalisations. ■

En conclusion

- L'ITA est un traitement de deuxième intention, mais les recommandations françaises suggèrent de l'utiliser en première intention, surtout à visée de prévention de l'évolution de la maladie atopique.
- L'ITA est un traitement capable de modifier la trajectoire de la maladie allergique.
- L'ITA est efficace dans la RA isolée ou associée à l'asthme allergique.
- Les données en vie réelle confirment le rôle de l'ITA dans le traitement de la RA, avec une diminution de la consommation de médicaments et une réduction du risque d'apparition et/ou d'aggravation d'un asthme

En 2024, le GINA a proposé d'ajouter l'ITA chez l'enfant asthmatique allergique aux acariens ou aux graminées. En cas d'asthme sévère, l'ITA n'est pas recommandée en dehors d'une indication ayant fait l'objet d'un avis en centre expert, dans le cadre d'un traitement personnalisé chez un patient peu symptomatique et avec un VEMS > 70%. L'asthme non contrôlé est une contre-indication absolue à la mise en place d'une ITA.

Eczéma chronique des mains: un biologique pour toutes les étiologies/morphologies?

Cette maladie multifactorielle est fréquente dans la population générale. La cause la plus courante est la dermatite d'irritation (30%), l'eczéma atopique des mains (19%) et la dermatite allergique de contact (20%). Elle compte pour près d'un tiers des maladies professionnelles et jusqu'à 80% des dermatites de contact chez les coiffeurs (colorants), les ouvriers agricoles ou du bâtiment... Le personnel de santé n'est pas épargné à l'heure du lavage fréquent des mains et de l'usage intensif de solutions hydroalcooliques. Les traitements comportent les dermocorticoïdes associés à des émoullients, la photothérapie locale, la ciclosporine et 2 biothérapies qui ciblent les interleukines IL-4/IL-13 et les Janus kinases. La question posée dans cette étude était de savoir si un anti-IL-4/IL-13 peut s'utiliser dans l'eczéma chronique des mains toutes étiologies et toutes morphologies confondus.

L'eczéma chronique des mains (ECM) ou dermatite (atopique ou non atopique), est défini comme une dermatose invalidante qui persiste plus de trois mois ou récidive au moins deux fois par an. De 2 à 10 % de la population est susceptible de développer un ECM à un moment ou à un autre de sa vie, plus fréquemment

dans la tranche d'âge de 20 ans à 30 ans et 2x plus chez les femmes que chez les hommes. Comme toutes les dermatoses inflammatoires chroniques, elle évolue par poussées et rémissions. En clinique, on distingue la forme hyperkératosique (prédominance masculine, vésicules souvent non visibles, localisation au niveau

des paumes, prurit modéré, en général pas de cause exogène ou endogène retrouvée), les vésicules récidivantes (prédominance féminine, évolution cyclique, sur doigts et paumes, hyperhidrose fréquente), les formes en plaques ou nummulaires (atteinte du dos des mains, contexte fréquent de dermatite ato-

Hepatische Enzephalopathie

HELLE KÖPFE NEHMEN HEPA-MERZ®

Rechtzeitig therapieren für Langzeiteffekte

- ✓ Nachgewiesene Wirksamkeit in der Akutbehandlung und in der Sekundärprophylaxe der HE^{2,3}
- ✓ Bewährt in der oralen Dosierung 3x/d^{2,3}
- ✓ Erstattungsfähig⁴



www.hepa-merz.de
www.leber-info.de

¹ L-Ornithin-L-Aspartat fördert die Entgiftung von Ammoniak durch Stimulation der gestörten Harnstoff- und Glutaminsynthese. Siehe: Kircheis G et al. Hepatology 1997;25:13-1360. ² Varakanahalli S et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:951-8. ³ Butterworth RF u. McPhail MJW, Drugs 2019; 79(Suppl 1):S31-7. ⁴ Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, Abschnitt F, Anlage I, Stand: 17. August 2024.

Hepa-Merz® Granulat 3000, Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat Wirkstoff: Ornithinaspartat **Zusammensetzung:** 1 Beutel mit 5 g (10 g) Granulat enthält: **Wirkstoff:** Ornithinaspartat 3,0 g (6,0 g); 1 Ampulle mit 10 ml enthält: **Wirkstoff:** Ornithinaspartat 5,0 g. **Sonstige Bestandteile:** **Hepa-Merz® Granulat 3000:** Citronensäure, Saccharin-Natrium, Natriumcyclamat, Povidon 25, Fructose, Aromastoffe, Gelborange S (E 110); **Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat:** Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Latente und manifeste hepatische Enzephalopathie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ornithinaspartat oder einen der sonstigen Bestandteile. Nierensuffizienz. Als Richtwert kann ein Serumkreatininwert über 3 mg/100 ml gelten. **Hepa-Merz® Granulat 3000 (zusätzlich):** Überempfindlichkeit gegen Gelborange S (E110) **Nebenwirkungen:** **Hepa-Merz® Granulat 3000:** Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe. **Sehr selten ($< 1/10.000$):** Gliederschmerzen. Diese Nebenwirkungen sind jedoch im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen des Arzneimittels. Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen. **Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat:** Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Übelkeit. **Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$):** Erbrechen. **Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):** Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion. Die gastrointestinalen Symptome sind im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen des Arzneimittels, sondern verschwinden bei Dosisreduktion bzw. Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit wieder. **Warnhinweise:** **Hepa-Merz® Granulat 3000:** Enthält Fructose. Enthält Gelborange S (E 110). Gebrauchs- bzw. Fachinformation beachten. Stand: Dezember 2024 Zulassungsinhaber: Merz Pharmaceuticals GmbH, 60048 Frankfurt. Weitere Hinweise finden Sie in der Gebrauchs- bzw. Fachinformation. **Merz Therapeutics GmbH, Eckenheimer Landstr. 100, 60318 Frankfurt**

Merz
THERAPEUTICS
Better outcomes for more patients.

Hepa-Merz®
L-Ornithin-L-Aspartat

Förderer
Deutsche
Leberstiftung



pique, tests épicutanés souvent positifs), et pulpaires (pulpite du bout des doigts, prurit modéré, peau rugueuse et douloureuse, causes exogènes fréquentes). L'atteinte des mains (prurit, douleur) impacte fortement le quotidien des patients dans les contacts professionnels, familiaux ou sociaux. Elle est souvent associée à des troubles du sommeil, une dépression, une phobie sociale et parfois une incapacité et/ou un arrêt de travail. L'objectif de la prise en charge est d'obtenir un «*blanchiment*» des mains.

Éviction et traitement de l'inflammation

La première démarche est la recherche des facteurs d'irritations (produits chimiques, ports de gants, lavages trop fréquents...) et leurs évictions. La liste des coupables est longue et comporte notamment les produits d'entretien (lessive, liquide vaisselle, produit de nettoyage), les cosmétiques et produits d'hygiène (gel douche, lingettes, vernis à ongles), les bijoux et objets métalliques (clés, pièces de monnaie, bracelets, bagues...), les textiles (gants...), les encres, les peintures, les cirages, les teintures et même des accessoires comme un téléphone portable. Pour faciliter la recherche de la cause, des tests cutanés peuvent être pratiqués. Dans un second temps, les dermocorticoïdes associés à des émoullissants sont recommandés, mais les effets secondaires de l'atrophie de l'épiderme limitent leur utilisation sur le long terme sans compter que certaines formes peuvent ne pas répondre. Le tacrolimus topique est alors utilisé chez

les patients réfractaires aux corticostéroïdes topiques. En complément, l'usage de crèmes hydratantes ou calmantes est recommandé pour réparer la peau.

Photothérapie et alitrétinoïne

La photothérapie locale est une autre option, relativement contraignante pour le patient. L'alitrétinoïne, une molécule apparentée à la vitamine A, aide notamment à réguler l'inflammation dans l'eczéma en réduisant l'expression de molécules impliquées dans la réaction immunitaire, comme les ligands CXCR3 et la chimiokine CCL20 surexprimés dans les lésions cutanées. Dans cette étude incluant 1 032 patients atteints d'ECM, en échec ou en réponse transitoire aux dermocorticoïdes, l'alitrétinoïne 10 mg ou 30 mg est plus efficace que le placebo pour la proportion de patients répondeurs (27,5% et 47,7% vs 16,6% sous placebo). Les patients avec une hyperkératose prédominante ont mieux répondu au traitement. Ce traitement est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère ou d'hypercholestérolémie. Des troubles psychiatriques et des atteintes musculo-squelettiques ont également été rapportés. En cas de réaction sévère (pancréatite, maladie inflammatoire de l'intestin, élévation persistante des transaminases ou symptômes d'hypertension intracrânienne), il est nécessaire d'arrêter le traitement.

Et un biologique?

Les biothérapies ont suscité beaucoup d'engouements dans la dermatite atopique (DA) et en particulier le dupilumab, un anticorps monoclonal qui bloque l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines pro-inflammatoires Th2. Dans une étude clinique I de phase III incluant 133 patients atteints d'une forme modérée à sévère aux mains et aux pieds, réfractaires/intolérants aux dermocorticoïdes, 40,3% des patients ont, sous dupilumab, une résolution significative des atteintes cutanées (score IGA = 0/1) vs 16,7%

sous placebo à la semaine 16. On note également une réduction cliniquement pertinente du prurit chez un patient sur deux. Dans cette nouvelle étude académique², le dupilumab a été évalué vs placebo dans un ECM toutes étiologies et toutes morphologies confondues chez 94 patients (47/47) résistants aux dermocorticoïdes. Un antécédent de DA, d'asthme et de rhinite allergique était présent chez respectivement 68,1%, 35,1% et 56,4% des patients. Un historique de contact allergique était retrouvé chez 11,7% des patients et des facteurs d'irritation chez 46,8%. À S16, après ajustement sur la présence ou non d'un antécédent de DA, le mTLSS (*modified Total Lesion Symptom Score*), le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) et les EVA de prurit, perte de sommeil et douleur étaient améliorés en moyenne de 59,8%, 9,3 points, 41,4 points, 28,7 points et 40,3 points dans le bras dupilumab vs respectivement 15,2%, 2,5, 10,7, 5,0 et 5,1 points dans le bras placebo ($p < 0,001$). Un effet indésirable ophtalmologique léger à modéré était observé chez 21,3% des patients sous dupilumab contre 6,4% dans le bras placebo. Des résultats qui permettent de conclure à l'efficacité du dupilumab dans l'ECM, quel que soit le statut atopique des patients. ■

Les messages

- Identifier la cause éloigne les symptômes, mais ne les résout pas à vie.
- Devenir «soudain» allergique est tout à fait possible.
- Aucun eczéma n'est contagieux.
- Le traitement est bien codifié, avec les dermocorticoïdes, les crèmes réparatrices, la ciclosporine, la PUVA thérapie et si rien ne fonctionne, un agent biologique de type anti-IL-4/IL-13.

Références

1. Simpson EL, et al. *J Am Acad Dermatol*, 2024 Jun;90(6):1190-1199. doi : 10.1016/j.jaad.2023.12.066
2. Tauber M, et al. *CFA*, 2025.

MAG VOTRE ALLIÉ DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIUM

Concentration plasmatique maximale
atteinte en 60-90 minutes



CRAMPES
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, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine). **Propriétés pharmacocinétiques :** Après absorption de pidolate de magnésium, la concentration maximale est atteinte en 60 à 90 minutes. Cette absorption, maximale au niveau du duodénum, ne dépasse pas 50 %. L'excrétion de magnésium est urinaire. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 34009 363 822 3 7 : 10 ml de solution en ampoule (verre). Boîte de 30. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** Médicament non soumis à prescription médicale. Boîte de 30 ampoules : Non remb. Séc. Soc. - Non agréé Collectivités. COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE, place Lucien Auvert - 77020 Melun cedex. **DATE DE RÉVISION :** Septembre 2015.

Prévention cardiométabolique en mode transversal



Le Dr Cristiana Banu, présidente de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, avait proposé une approche novatrice pour aborder le rôle du pharmacien dans la prévention cardiovasculaire. Pari relevé, et public conquis, pour le Dr Bruno Pereira (cardiologue) et le Dr Jean-Luc Dourson (Laboratoire Bionext), à l'occasion de la 2^e soirée scientifique destinée aux pharmaciens et à leurs équipes, sous la houlette conjointe de Semper Luxembourg, Letz be healthy et Wasabee. Sélection de quelques messages forts.

Aujourd'hui, on a réussi à faire passer la mortalité cardiovasculaire au 2^e rang des causes de mortalité au Luxembourg... chez les hommes. Ce n'est pas - pas encore - le cas chez les femmes.

Bon à savoir: 80% des infarctus qui arrivent vivants à l'hôpital au Luxembourg sont des hommes, contre 20% de femmes. Mais lorsque les femmes font un infarctus du myocarde, leur mortalité est 2 à 3 fois supérieure à celle des hommes. Et ce pour plusieurs raisons, dont un âge de survenue quelque peu supérieur chez les femmes, mais aussi une prise en charge retardée.

Triste tabac chez les femmes

Fait aggravant: depuis la pandémie de COVID-19, on a constaté une tendance à l'augmentation du tabagisme féminin. Un patient qui décide aujourd'hui d'arrêter de fumer réduit en un an de 50% son risque d'infarctus du myocarde. On ne répétera donc jamais assez l'importance de la cessation tabagique. À noter aussi qu'un patient qui est atteint de BPCO est à haut risque d'être coronarien et de souffrir d'artériopathies, et que le patient BPCO meurt avant tout de pathologies cardiovasculaires.

Bruno Pereira: «La répétition est essentielle: si chaque intervenant de santé répète le message de cessation tabagique - médecin spécialiste, généraliste, pharmacien, à un moment donné, le patient finira par comprendre. On n'a plus d'ex-

cuse pour ne pas le répéter aux 20% de la population qui fument.»

Le diabétique: un patient polymorbide qui s'ignore

Il y a au Luxembourg 6,5 % de patients diabétiques dans la population générale. Le chiffre monte à 25 % pour les états prédiabétiques. Le diabétique est un patient particulier, à haut risque cardiovasculaire. Son risque d'accident cardiovasculaire dans les dix ans est supérieur à 8-9 %. C'est pourquoi on disait classiquement que, «jusqu'à preuve du contraire, un patient diabétique est coronarien».

Le taux de non-compliance des patients polymorbides est de 40 %. C'est pourquoi il est essentiel de favoriser la compliance thérapeutique. Comme pour le tabac, le rôle du pharmacien est primordial pour souligner l'importance de la prise régulière du médicament.

C'est particulièrement vrai pour les patients diabétiques, à qui il est essentiel de rappeler que le diabète mal soigné est la première cause de cécité dans le monde, mais aussi la première cause d'insuffisance rénale aboutissant à la dialyse, et l'une des premières causes d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral. Un patient qui en prend conscience est beaucoup mieux sensibilisé à l'importance de son traitement.

Jean-Luc Dourson: «La maladie rénale chronique concerne également 6,5% de la population luxembourgeoise. Ce risque



est augmenté en cas d'hypertension artérielle ou de diabète. En termes de diagnostic, il y a un rôle pour le laboratoire (mesure de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire, créatininurie, albuminurie). En cas de maladie rénale confirmée, le laboratoire calcule aussi le risque





pronostique d'évolution vers une maladie rénale terminale.»

Bruno Pereira: «Il ne faut pas redouter que le médecin s'offusque si le pharmacien, incidemment, demande à son patient de quand date sa dernière prise de sang. Selon des données de la CNS, trop de patients diabétiques ne bénéficient pas d'un contrôle suffisamment régulier de leur hémoglobine glyquée. C'est pourquoi l'ensemble des acteurs de la santé devraient avoir le réflexe de s'intéresser aux "derniers contrôles" des patients, que ce soit en termes de glycémie ou de profil lipidique. Cela va dans le sens de la prise en charge globale du patient, et cela aide sans aucun doute le médecin traitant.»

Jean-Luc Dourson: «On pourrait même imaginer, dans le cadre d'une approche transversale de la santé, que les résultats de laboratoire soient consultables par le pharmacien. Cela permettrait aussi de confronter ces données aux traitements pharmacologiques, dans une approche intégrée que les outils digitaux pourraient faciliter.»

Mesure automatique de la tension artérielle

Dans certains pays, les pharmaciens ont parmi leurs missions la mesure de la tension artérielle. Cela s'inscrit dans une logique qui permet de contourner partiellement l'effet de la blouse blanche, et de multiplier les mesures à différents moments de la journée.

Jean-Luc Dourson: «Au laboratoire, certains scores que nous calculons nécessitent une mesure de la tension artérielle. Si les patients l'acceptent, nous effectuons une mesure de la tension artérielle et nous la communiquons au médecin traitant avec les résultats. Aujourd'hui, cette digitalisation "verticale" fonctionne pour les applications professionnelles de chaque métier de la santé. Mais l'avenir est la digitalisation transversale, intégrant les différentes professions. Cette dimension nécessite un dossier de soins partagé, structuré, exploitable et, un jour, prédictif. On en est encore loin aujourd'hui, mais il nous appartient à tous d'œuvrer en ce sens.»

Bruno Pereira: «Dans un monde numérique idéal, on peut penser que dans quelques années toutes les données de santé du patient pourraient être traitées par une intelligence artificielle. On peut s'attendre à ce que cela nous aide dans la prise en charge des patients, en détectant les patients moins compliants et en permettant ainsi d'anticiper leur mauvaise réponse au traitement. Là aussi, le pharmacien, s'il disposait de ces outils, pourrait en bénéficier et investir peut-être davantage de temps dans la gestion du risque cardiovasculaire.» ■

Interactions et autres cas vécus

- Cas récent vécu : un patient prenant 2 anticoagulants oraux de la même classe thérapeutique: l'un prescrit par son généraliste, l'autre par son cardiologue.
- Attention à la surconsommation d'anti-inflammatoires, notamment liée au nomadisme pharmaceutique, autre exemple d'information transversale qui fait défaut actuellement.
- Une dyspnée d'évolution récente est le principal signal d'alarme. Un patient qui constate en quelques semaines avoir du mal à monter un ou deux étages, ou développe une orthopnée ou une fatigue inexplicquée, doit être orienté rapidement vers son médecin généraliste.

Un patient qui est atteint de BPCO est à haut risque d'être coronarien et de souffrir d'artériopathies.



Ruptures de médicaments: la DPM muscle sa réponse nationale

La Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) a profité de la soirée scientifique consacrée au rôle du pharmacien pour dévoiler son nouveau dispositif de gestion des pénuries de médicaments et produits de santé. Le Dr Anna Chioti, cheffe de la DPM, était entourée de son équipe, représentée par les pharmaciens Sébastien Scaini et Maxime Salade, pour présenter les avancées récentes, au coeur desquelles figure une cellule *shortages* dédiée.



Conformément au renforcement du mandat de l'Agence européenne des médicaments (EMA) entré en vigueur en 2022, la DPM a installé un comité de pilotage national pour la mise en œuvre d'un plan de gestion des indisponibilités et créé une cellule «shortages» dédiée, composée de trois pharmaciens expérimentés et formés dans ce domaine. Leur mission: assurer une veille perma-

nente des ruptures et déployer sans délai des mesures d'atténuation en collaboration avec l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement.

Surveillance du fabricant au patient

Sébastien Scaini a détaillé le système de monitoring continu qui suit le produit «du fabricant au patient». Il a rappelé que les pharmaciens restent des senti-

Lorsqu'une rupture est anticipée, une évaluation est menée et des mesures d'atténuation sont rapidement mises en œuvre en concertation avec les acteurs de la chaîne d'approvisionnement.

Activités de la cellule «shortages» de la DPM



Monitoring des indisponibilités



Tenue d'un registre de notifications



Évaluation de la criticité



Recherche d'alternatives



Mise en place de solutions



Anticipation des pénuries



Réunions avec le terrain



Interactions avec l'EMA



Participation à des actions jointes UE



Développement de plateforme



nelles indispensables: tout signalement peut être transmis à l'adresse infoshortages@ms.etat.lu.

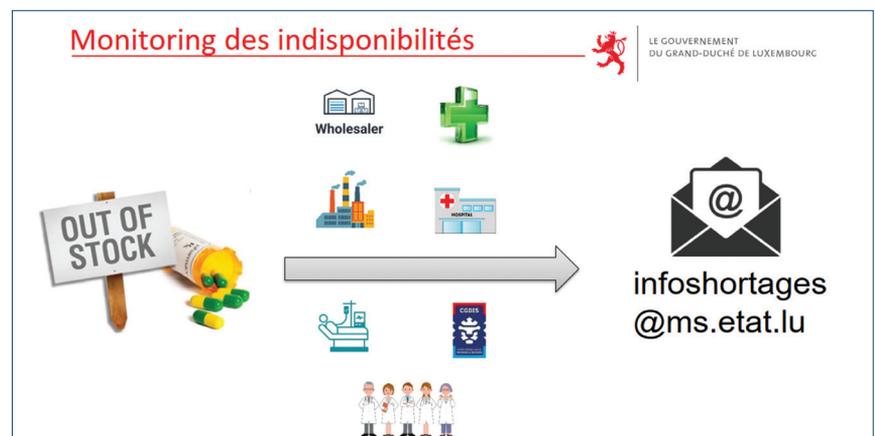
gérée par l'EMA et à laquelle il est prévu de se connecter à moyen terme. Grâce à ce plan et à la vigilance des of-

ficinaux, le Luxembourg se dote d'outils plus réactifs pour garantir la disponibilité des traitements essentiels. ■

Coopération européenne renforcée

Maxime Salade, pharmacien assurant les interactions avec les groupes de travail de l'agence européenne des médicaments, a souligné l'importance de la coordination entre États membres pour limiter l'impact des pénuries et assurer une disponibilité appropriée et rapide des médicaments.

Cette collaboration implique également une communication des données via la plateforme de monitoring européenne



Maladie rénale chronique: repérer tôt, informer mieux

Près de 200 professionnels de santé luxembourgeois relaient, via un écran Wasabee dans leur salle d'attente, des modules vidéo sur la maladie rénale chronique (MRC) auprès d'environ 120.000 patients chaque mois.



Arnaud Mertens, PhD

Longtemps silencieuse, la MRC concerne **environ 1 adulte sur 10 au Luxembourg** (ORISCAV-LUX 2021). Les séquences vidéo, validées par des néphrologues, mettent l'accent sur:

- **les principaux facteurs de risque:** diabète, hypertension, âge ≥ 60 ans;
- **un dépistage simple:** un test d'urine pour mesurer la fonction rénale;

- **l'importance d'un suivi régulier** auprès du médecin traitant pour freiner l'évolution vers la dialyse;
- **les gestes quotidiens protecteurs.**

L'objectif est clair: mettre en pratique les principes du bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et, grâce à la sensibilisation, contribuer à freiner la propagation des antibiorésistances.

IML: l'industrie pharmaceutique innovante tournée vers le terrain



En matière d'indisponibilités, l'industrie pharmaceutique est évidemment directement concernée, et IML joue pleinement son rôle, comme a pu l'expliquer Romain Labé, lors de la discussion de clôture de cette présentation.

Ne manquons pas de rappeler que IML a été créée *in illo tempore* à la demande du ministre de la Santé de l'époque, Mars Di Bartolomeo, qui souhaitait que l'industrie pharmaceutique dispose d'un interlocuteur représentatif au Luxembourg.

Romain Labé: «L'industrie pharmaceutique innovante a conscience du problème que posent les indisponibilités, et a une réelle volonté d'améliorer la situation, de plusieurs manières. La première est notre participation au groupe de travail *shortages*, pour être aussi réactifs que possible.»

Romain Labé en profite pour souligner le message de la DPM sur l'importance de la notification en cas de problèmes de disponibilité.

«Nous avons la volonté de dialoguer avec tous les acteurs: la DPM, bien sûr, mais aussi les grossistes, auxquels nous voulons apporter notre support dans leur mission de distribution du médicament, et évidemment les officines elles-mêmes, à tra-

vers aussi des contacts réguliers avec le Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois», ajoute Romain Labé.

Digitalisation et souveraineté européenne

En milieu hospitalier, le projet pilote de digitalisation de la notice patient en constitue un bon exemple, permettant, lors de l'approvisionnement de médicaments d'importation, d'accéder à la notice via un code QR apposé sur la boîte.

Enfin, au niveau européen aussi, il faut mentionner les projets de directives visant à mieux appréhender la dépendance vis-à-vis de pays tiers, comme le *Critical Medicines Act*. Une des questions posées est la réintégration par l'industrie d'une partie de la production en Europe.

Un travail essentiel à long terme pour améliorer la disponibilité des médicaments dans le futur. ■

Merci
pour votre confiance !





Semper LUXEMBOURG

Letz.be healthy

Wasabee Health Solution

Diamond sponsor HANFF GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

BIPRESSIL®
bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM®
perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL®
perindopril arginine

COVERAM®
perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS
perindopril arginine / indapamide

LIPERTANCE®
atorvastatin / perindopril arginine / amlodipine

SERVIER 
moved by you



Voyage sensoriel et raffinement au Parc Hôtel Obernai & Yonaguni Spa

L'Alsace, avec ses paysages pittoresques, ses villages de carte postale et sa culture généreuse, reste une destination de choix, d'autant plus qu'elle est toute proche de chez nous.

Terre de vins fins, de gastronomie gourmande et de châteaux majestueux, l'Alsace offre à chaque visiteur une expérience riche et inoubliable. Ici, le temps semble suspendu, offrant une précieuse parenthèse hors du tumulte quotidien. C'est dans ce cadre enchanteur que nous avons découvert un hôtel d'exception...

Le Parc Hôtel Obernai

Distingué à l'international par trois prestigieuses récompenses - *Best Spa and Wellness Hotel in The World 2021*, *Best Unique Experience Spa in The World 2021*, et *Best Hotel Bien-Être World Awards 2022* -, le Parc Hôtel Obernai est une véritable référence du bien-être.

Marie Wucher, directrice de l'établissement, nous confie avec émotion que la famille ne s'attendait pas à de telles distinctions, même si chacun en ressent une grande fierté. À ses côtés travaillent son

frère Maxime, son mari Cyril Bonnard (Chef du restaurant), ainsi que leurs parents, M. et Mme Wucher, figures emblématiques de l'hôtel. Chaque membre de la famille a ses tâches respectives qu'il effectue avec brio.

Une histoire de famille depuis 70 ans

Initialement pension de famille, l'établissement est devenu un hôtel 4 étoiles tout en gardant son architecture typique, faite de colombages et d'orielles. Aujourd'hui, il allie le cachet alsacien et une audace contemporaine, incarnée par ses installations bien-être remarquables. Chaque chambre ou suite, unique dans sa décoration, promet une expérience personnalisée à chaque séjour.

Maxime nous disait que «*Notre vision partagée avec Marie et Cyril nous a permis de casser les codes même si cela a été un peu*

compliqué au début. Nous avons identifié le bien-être comme étant le développement qu'il fallait faire et qui était une stratégie comme une autre. L'établissement était déjà reconnu comme une destination bien-être, mais nous voulions nous démarquer encore plus. Nos architectes ont suivi mes consignes avec mon envie de labyrinthe.»

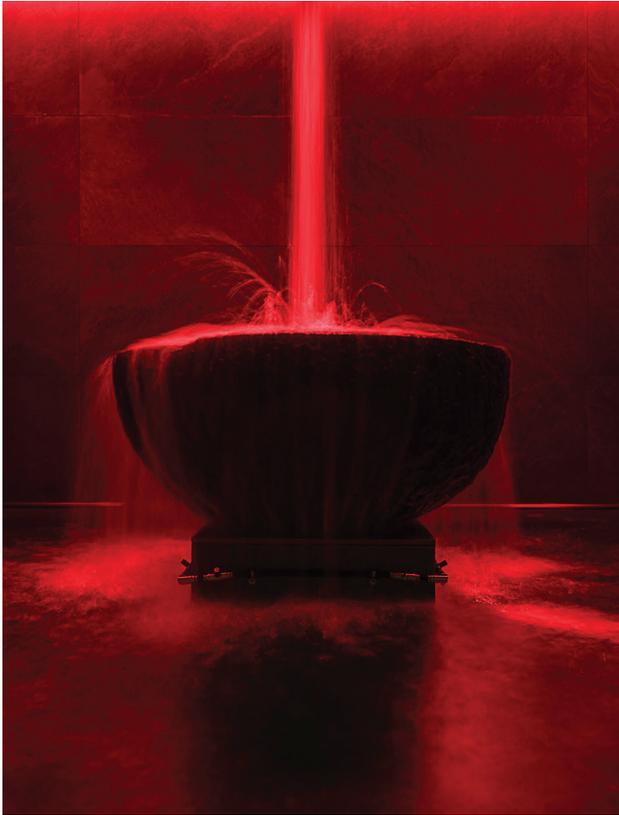
Une offre complète

L'hôtel dispose de 61 chambres et suites au confort moderne, d'une salle de petit déjeuner avec cuisine en direct, de deux spas, ainsi que d'espaces séminaires et conférences récemment repensés pour répondre aux attentes actuelles. L'hôtel se différencie de la concurrence grâce à ses deux Spas.

Un univers bien-être hors normes

Le Parc Hôtel est l'un des rares établissements en France à proposer deux spas distincts:

- Le *Yonasaya Spa*, pionnier en son temps et totalement repensé en 2024, réservé aux clients de l'hôtel exclusivement.



• Le *Yonaguni Spa*, ouvert à l'automne 2020, considéré comme l'un des plus impressionnants de France. Ce Spa est dédié aux clients de l'hôtel, mais aussi à la clientèle extérieure qui souhaite y passer quelques heures ou la journée. Le *Yonaguni* est le fruit de six années de réflexion, de conception et de réalisation. Il représente un investissement de plus de 11 millions d'euros. Construit sur 3500 m², il repose sur une volonté forte: innover et surprendre, là où d'autres misent uniquement sur la taille ou le luxe.

Fierté locale, tous les matériaux sont issus de l'Alsace, et seuls des artisans régionaux ont contribué à sa réalisation. Pour les aspects techniques liés aux spas, l'expertise autrichienne a été mise à contribution.

Le concept de labyrinthe aquatique, unique en son genre, est né de l'imagination de la famille et ressemble à un parcours initiatique. *«Il existe d'innombrables spas en France, en Allemagne ou en Autriche. Nous ne voulions pas participer à la course au plus grand ou au plus luxueux»*, nous explique Marie. *«Nous avons choisi de créer quelque chose qui n'existait pas*

encore... un univers aquatique mystérieux et immersif.» Maxime voulait un lieu unique, mystérieux et fun: *«Les inspirations sont très variées entre un savant mélange de jeux vidéo, d'expériences de plongées sous-marines et de voyages lointains. L'intérêt de ce labyrinthe est que chacun le vit et le parcourt à SA manière comme un voyage initiatique. Nous sommes uniques et différenciants: nous sommes dans l'innovation. C'était un pari osé qui est bien accepté par notre clientèle.»*

ZOOM sur le Yonaguni

Ce spa nouvelle génération propose une expérience immersive, à la fois progressive et intimiste, où originalité et élégance s'unissent pour éveiller tous les sens.

Maxime nous a expliqué que le nom *Yonaguni* fait référence à une mystérieuse formation rocheuse sous-marine, découverte à 30 mètres de profondeur par un plongeur japonais. Elle se trouve au large de l'île de Yonaguni, la plus occidentale de l'archipel nippon, tout près de Taïwan, mais toujours japonaise.

Sur 3000 m², le *Yonaguni* propose un parcours aquatique inédit avec plus de

100 attractions réparties dans un labyrinthe de 10 univers sensoriels: couloirs d'eau, salles immergées, bassins intérieurs et extérieurs.

À cela s'ajoutent des espaces bien-être high-tech: saunas panoramiques ou noirs, hammams, bains turcs, snow cave, douches et cascades parfumées, salle Himalaya avec lits à eau, spa library, alcôves cocooning, sans oublier 7 suites de soin pour vivre seul ou en duo un rituel signature. Les 1700 m² extérieurs sont tout aussi remarquables avec une piscine Infinity à débordement, plage façon savane, jardins paysagers et une bambouseraie dissimulant une tea house japonaise et son banya.

Une gastronomie raffinée, entre tradition et audace

Au cœur du Parc Hôtel, la gastronomie se décline en deux ambiances complémentaires: un Restaurant Signature pour des dîners d'exception, et une Stub chaleureuse pour des déjeuners plus décontractés, dans l'esprit convivial des salons alsaciens.

À la tête de l'établissement depuis 2010,



Maxime Wucher, représentant de la 4^e génération, perpétue l'histoire familiale avec passion, fort d'une riche expérience internationale. Il forme un trio complice avec sa sœur Marie, talentueuse chef pâtissière, et Cyril Bonnard, chef de cuisine et époux de Marie. Tous deux ont été formés auprès des plus grands noms de la gastronomie et insufflent aujourd'hui une nouvelle énergie au paysage culinaire alsacien.

Au restaurant gastronomique, baptisé Inventif, l'élégance règne en maître. La carte, créative et subtile, puise son inspiration dans les produits du terroir tout en explorant des associations audacieuses. Chaque plat, pensé avec précision, est une invitation au voyage gustatif. La cuisine, résolument moderne et soignée, offre aux convives une expérience sensorielle unique, où finesse et innovation se conjuguent à merveille.

Et demain ?

En 2026 et 2027, l'histoire continue... Au cœur d'Obernai, sur la célèbre Route des Vins, au pied du Mont Sainte-Odile, Le Parc Hôtel poursuivra sa transformation pour répondre aux nouvelles attentes de sa clientèle.

Maxime et Marie, séduits par l'enthousiasme suscité par le Yonaguni, souhaitent prolonger cette dynamique en s'appuyant sur un design innovant et une vision moderne de l'Alsace. *«Il y a de magnifiques établissements en Alsace qui valorisent le traditionnel, explique Marie. Nous aussi, nous y tenons à travers notre façade à colombages. Mais à l'intérieur, nous voulions créer un univers dépaysant.»*

Les nouveautés à venir ?

Un carport monumental façon cathédrale pour un accueil plus confortable, un nouveau lobby, une réception réinventée, un parking, mais aussi une extension abritant deux nouveaux restaurants:

- Le soir, un gastronomique au concept novateur: cuisine ouverte, ambiance tamisée, feu de bois, design minimaliste.
- Toute la journée, un second restaurant avec buffets - du petit-déjeuner au déjeuner, puis au dîner - y compris pour les hôtes en peignoir venant du spa le midi. Ce restaurant aura des tonalités plus lumineuses, aux accents méditerranéens.

Une fois cette extension achevée, l'hôtel actuel sera aussi entièrement rénové.

Notre expérience

Dès notre arrivée, nous avons perçu l'attention portée à chaque détail. L'accueil est chaleureux, l'ambiance feutrée. La chambre témoin dans laquelle nous avons séjourné reflète parfaitement l'esprit du lieu: du bois, de la douceur, des lignes épurées. Une belle interprétation contemporaine de l'âme alsacienne modernisée.

Mais le vrai choc, c'est le Yonaguni Spa qui est la représentation d'un monde à part. On s'y perd avec bonheur, entre bassins secrets, couloirs d'eau et ambiances contrastées. C'est un voyage intérieur, une exploration sensorielle, un lâcher-prise total. Il faut avouer que l'on perd totalement les notions d'espace-temps. C'est vraiment une expérience immersive comme on en voit rarement.

Et partout dans l'hôtel, les œuvres poétiques de Waydelich offrent une touche d'émotion et de fantaisie, comme un clin d'œil à la mémoire des lieux.

Le Parc Hôtel d'Obernai offre une parenthèse magique, entre tradition réinventée et innovation assumée. ■

Le Parc Hôtel Obernai
169, route d'Ottrot - F-67210 Obernai
Tél.: +333 88 95 50 08
leparchotel.fr

INFORMATIONS ESSENTIELLES - DENOMINATION DU MEDICAMENT Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable. Enterol 250 mg, gélules. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable : Chaque sachet-dose de poudre pour suspension buvable contient 250 mg de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 sous forme lyophilisée (soit au minimum 6×10^9 cellules reviviscentes au moment de la fabrication et 1×10^9 cellules lyophilisées reviviscentes à la date de péremption). Enterol 250 mg, gélules : Chaque gélule contient 250 mg de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

par système-organe et par fréquence comme définies ci-après : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rares ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]. Classes de systèmes d'organes **Fréquence Infections et infestations** Très rares : Fongémie chez des patients dans un état critique ou immunodéprimés (voir rubrique 4.4 du RCP), mycose à *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Fréquence indéterminée : Sepsis chez les patients de réanimation ou immunodéprimés (voir rubrique 4.4 du RCP) **Affections du système immunitaire** Très rare : choc anaphylactique. **Affections vasculaires** Très rare : choc anaphylactique. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Très rare : dyspnée. **Affections gastro-intestinales** Très rares : constipation, épigastralgies, météorisme abdominal (épigastralgies et météorisme abdominal ont été observés lors d'études cliniques). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Très rares : prurit, exanthème, Œdème de Quincke. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très rares : soit, 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 - B-1210 Bruxelles Site internet: www.notifierunefetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be Luxembourg / Luxembourg - Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg - Ham m Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BIOCODEX Benelux NV/SA - Boulevard de l'Humanité 292 - 1190 Bruxelles - Belgique

Prévention des récurrences ou rechute de diarrhée à Clostridium difficile : 4 semaines. Traitement de la diarrhée en complément à la réhydratation orale chez l'enfant : 1 semaine. **Contre-indications** : • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. • Patients porteurs d'un cathéter veineux central, patients dans un état critique ou immunodéprimés en raison du risque de fongémie (voir rubrique 4.4 du RCP. Mises en garde et précautions particulières d'emploi). • Allergie aux levures, spécialement *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 **Effets indésirables** : Les effets indésirables sont classés ci-dessous

10	10,32 €	10	10,32 €
20	19,36 €	20	19,36 €
50	38,96 €		

DIARRHÉE AIGUË ?

ENTEROL®

Saccharomyces boulardii CNCM I-745

traite la diarrhée aiguë chez les enfants*



MÉDICAMENT PROBIOTIQUE N°1 MONDIAL¹

Gélules à avaler

ENTEROL®

Saccharomyces boulardii CNCM I-745

*chez les enfants jusqu'à 12 ans, en complément de la réhydratation orale. 1. IQVIA MIDAS® (ATC: A7A, A7B, A7E, A7F, A7H, A7X) & IQVIA Consumer Health Customized Insights (OTC: 03F1/03D5/03D1/03D9) deduplicated dataset, sales data. Molecule composition: Plain; time period Jan 2023 to Dec 2023; EURO PUB, reflecting estimates of real-world activity. 2025_ENT_HCP_007

- Tél : 0032(0)23704790 **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable : BE269026, LUX 2011041132. Enterol 250 mg, gélules en flacon en verre : BE269035, LUX 2011041131. Enterol 250 mg, gélules en plaquette: BE397896, LUX 2011041131 **MODE DE DELIVRANCE** Délivrance libre **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Mise à jour : 04/2023 - Approbation : 09/2023





Concert

SANTA

Une voix envoûtante, des mélodies puissantes et une présence scénique magnétique... Santa continue de conquérir le cœur du public!

Révélee par l'immense succès de *Po-pcorn Salé*, un titre certifié diamant avec plus de 110 millions de streams, l'artiste ne cesse d'émouvoir et de faire vibrer la scène française. Son nouveau single *Recommence-moi* confirme son talent et son énergie à fleur de peau, tout en annonçant la couleur de son premier album éponyme.

Après une tournée estivale flamboyante et de nombreux concerts à guichets fermés, Santa poursuit son ascension avec une tournée exceptionnelle. Un concert à ne pas manquer, entre frissons, émotions et refrains entêtants.

Judi 30 octobre à 20 h au Galaxie d'Annéville - label-ln.fr



Compétition

ING - Route du Vin

L'ING Route du Vin est reconnue comme la doyenne des courses sur route au Luxembourg, puisqu'elle a vu le jour en 1962. Événement phare du calendrier sportif, elle rassemble chaque année environ 1800 coureurs, qu'ils soient athlètes confirmés ou joggeurs amateurs. Son parcours de 21,098 km, correspondant à un semi-marathon, serpente au cœur des vignobles de la Moselle luxembourgeoise, offrant un cadre naturel remarquable.

Depuis 2022, deux nouvelles distances - 5 km et 10 km, toutes deux homologuées - ont été ajoutées, élargissant l'offre aux participants. L'itinéraire traverse les localités de Remich, Stadtbredimus et Schengen, avant de ramener

les coureurs à Remich, où les attend la ligne d'arrivée.

Le nombre de participants est limité, une inscription préalable est donc requise - visitguttland.lu - Tél.: 28 22 78 62

Concert

Stéphane

Stéphane, 28 ans, a grandi à Genève avec quatre frères et sœurs... et une cinquième, invisible mais essentielle: la musique. Présente partout à la maison. Violon, saxophone, piano: chacun trouve son instrument. Pour Stéphane, ce sera la guitare électrique. Le dédicé? Jeff Buckley. Sa version de *Hallelujah* est un choc. Une révélation.

L'adolescence est à son image: électrique, sincère, intense. Un jour, après une dispute avec sa meilleure amie, elle écrit sa première chanson, *Nouveau départ*. Et cette fois, c'est elle qui fait vibrer les autres.

Depuis, elle avance: un premier album salué, une tournée pleine d'énergie, plus de 25 millions de streams et un soutien massif des radios. Sur scène, Stéphane est à vif. Authentique, habitée, magnétique. Une artiste à vivre en direct.

Samedi 18 octobre au CHAPITO du Casino 2000 à 20 h 30 Tarif: à partir de 32 € - casino2000.lu





Juin 2025

Mardi 17 juin de 13h à 17h LET'S TALK ABOUT SEX! LA CONTRACEPTION

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

Septembre 2025

Mercredi 24 septembre de 17h30 à 18h30 COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Risk factors for sexual harassment and abuse victimization among adolescent athletes and non-athletes
Orateur: Dr Nina Sølberg, PhD, Sports Sci, Norwegian School of Sport Sciences, Oslo
Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 Rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg
Info: chl.lu

Octobre 2025

Jeudi 2 octobre GIANT CELL ARTERITIS

Orateur: Pr Olivier Malaise (rhumatologue du CHU de Liège spécialisé en maladies du métabolisme osseux)
Organisateur: Société Luxembourgeoise de Rhumatologie

Mardi 7 et mercredi 8 octobre HEALTHCARE WEEK LUXEMBOURG

Lieu: Luxexpo The Box, 10 Circuit de la Foire Internationale, L-1347 Luxembourg-Kirchberg
Info: santesecu.public.lu

Mercredi 8 octobre de 16h à 19h LA TRANSITION: LE PASSAGE DE L'ENFANT À L'ADULTE DANS LA MALADIE CHRONIQUE

Lieu: Amphithéâtre du CHL - Info: chl.lu

Dimanche 12 octobre de 10h à 18h30 JOURNÉE MONDIALE DU DON D'ORGANES À LUXEMBOURG

Lieu: Luxexpo The Box, 10 Circuit de la Foire Internationale, L-1347 Luxembourg-Kirchberg
Info: santesecu.public.lu

Du jeudi 16 octobre à 8h15 au vendredi 17 octobre à 16h45 CELEBRATING 10 YEARS OF NCER-PD: DRIVING INNOVATION. ADVANCING UNDERSTANDING. EMPOWERING PEOPLE.

Lieu: Maison du Savoir, Auditorium A.3500, 2 avenue de l'Université, L-4365 Esch-sur-Alzette
Info: lih.lu

Jeudi 30 octobre 1^{RE} RENCONTRE LUXEMBOURGEOISE EN SIMULATION EN SANTÉ 2025

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg - Info: chl.lu

Novembre 2025

Mercredi 12 novembre 2025 CLINICAL RESEARCH LUXEMBOURG CONFERENCE

Lieu: Grand auditoire du CHL
Info: www.lih.lu



Du vendredi 14 au samedi 15 novembre COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: ESSKA-ESMA ACL injury prevention course
Lieu: SportFabrik, 2 rue Camille Gira, L-4624 Oberkorn Differdange
Info: chl.lu



VOTRE PHARMACIEN PENSE A VOTRE COEUR



Semper
LUXEMBOURG


MADE IN
LUXEMBOURG

Rédaction
redaction@semper.lu

Régie commerciale
sales@semper.lu

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



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

dsb
communication

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

www.dsb.lu

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



Your oncology project deserves recognition.

Get ready to submit!

This year, we celebrate the **10-year anniversary of the Pfizer Oncology Award**. Through this annual award, we aim to support the care of cancer patients and reward projects that improve the quality and availability of patient care in oncology and hematology.

In celebration of this milestone, we are pleased to announce that, in 2025, Pfizer SA/NV will grant one “**Pfizer Oncology Award**” valued at **€20.000** and a **one-time special “Pfizer Hematology Award”** also valued at **€20.000** to innovative projects focusing on patient care in Belgium and/or Luxembourg.

Pfizer *10 Years*
Oncology Award

&

Pfizer *10 Years Special*
Hematology Award

Consult our website for more information:



www.pfizeroncologyaward.be

WHICH PROJECTS QUALIFY?

The Pfizer Oncology Award and Pfizer Hematology Award are open to projects that aim to **improve the quality and/or availability of patient care in oncology and hematology**, respectively. Eligible projects can be related to new ways of collaboration and organization between various healthcare providers or different levels of care throughout the course of the disease.

SEA BEYOND

Discover **new posSEAbilities** with
IMFINZI® in early-stage lung cancer¹

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

**NOUVELLES
INDICATIONS**

Cher/Chère Professeur, Cher/Chère Docteur,

AstraZeneca a le plaisir de vous annoncer qu'**IMFINZI®** (durvalumab) élargit ses options de traitement pour le cancer du poumon à un stade précoce, avec deux nouvelles indications pour les patients atteints de CBPC et CBNPC au Grand-Duché de Luxembourg :

- **CBPC : IMFINZI®** est disponible pour les patients atteints de **CBPC à stade limité**, ce qui signifie que durvalumab est la première et seule immunothérapie approuvée pour les patients des stades limités et étendus du CBPC^{1,4,5}.
- **CBNPC : IMFINZI®** offre une option de traitement pour les patients atteints d'un **CBNPC résécable**, grâce à un traitement péri-opératoire. Désormais, **IMFINZI®** peut être proposé aux patients aux stades précoce et localement avancé, indépendamment de leur résécabilité^{1,2,3}.

IMFINZI® (durvalumab) est désormais disponible pour les indications suivantes dans le traitement du cancer du poumon.
(Les différentes indications, la dose recommandée et la durée du traitement sont indiquées dans le tableau ci-dessous.)

	CBNPC		CBPC	
	Résécable	Non-résécable	Stade limité	Stade étendu
				
	AEGEAN²	PACIFIC³	ADRIATIC⁴	CASPIAN⁵
DOSE RECOMMANDÉE	NÉOADJUVANT 1 500 mg en association avec une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines. ADJUVANT 1 500 mg en monothérapie toutes les 4 semaines.	10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines après une chimiothérapie à base de platine sans progression.	1 500 mg toutes les 4 semaines après une chimiothérapie à base de platine sans progression.	1 500 mg en association avec une chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie.
DURÉE DU TRAITEMENT	NÉOADJUVANT Jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable, ≤ 4 cycles. ADJUVANT jusqu'à récurrence, toxicité inacceptable, ≤ 12 cycles après la chirurgie.	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois .	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 24 mois .	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Pour toute information complémentaire concernant **IMFINZI®**, n'hésitez pas à contacter Audrey De Ridder par e-mail (audrey.deridder@astrazeneca.com) ou par téléphone (+32 471 63 03 33).

Veuillez agréer, Cher/Chère Professeur, Cher/Chère Docteur, l'expression de nos salutations distinguées,

Tom Ghysels

Business Unit Head Oncology



Lauran Reyniers

Franchise Lead Pneumo-Oncology



Audrey De Ridder

Specialty Care Representative Pneumo-Oncology



Abréviations : CBPC : cancer bronchique à petites cellules, CBNPC : cancer bronchique à non-petites cellules

1. IMFINZI® SmPC. Södertälje: AstraZeneca AB; 2024. 2. IMFINZI® in combination with platinum-based chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of adults with resectable NSCLC at high risk of recurrence and no EGFR mutations or ALK rearrangements – Heymach JV, et al. Oral presentation at WCLC 2024, 7-10 September 2024, San Diego, CA, USA. Abstract OA13.03. 3. Irresectable stage III NSCLC with PD-L1 expression on ≥ 1% of tumour cells and without progression after concomitant or sequential chemoradiotherapy - Spigel DR, Fairweather C, Gray EJ, et al. 5-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. J Clin Oncol. 2022; 40(12):1301-1311. 4. Treatment of adult patients with limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy (cCRT): Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;391(14):1313-1327 (Including Protocol). 5. First-line treatment of ES-SCLC, in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin - Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN Investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939.

SEA BEYOND

Discover **new possibilities** with
IMFINZI® in early-stage lung cancer¹



NSCLC

Resectable

Unresectable



AEGEAN²

NOW REIMBURSED

PACIFIC³

SCLC

Limited stage

Extensive stage



ADRIATIC⁴

NOW REIMBURSED

CASPIAN⁵

NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer.

1. SmPC IMFINZI; 2. IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of adults with resectable NSCLC at high risk of recurrence and no EGFR mutations or ALK rearrangements – Heymach JV, et al. Oral presentation at WCLC 2024, 7–10 September 2024, San Diego, CA, USA. Abstract OA13.03; 3. Irresectable stage III NSCLC with PD-L1 expression on ≥ 1% of tumour cells and without progression after concomitant or sequential chemoradiotherapy - Spigel DR, Fairvire-Finn C, Gray EJ, et al. 5-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. J Clin Oncol. 2022; 40(12):1301-1311; 4. Treatment of adult patients with limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy (ccRT); Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;391(14):1313-1327 (Including Protocol); 5. First-line treatment of ES-SCLC, in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin - Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN Investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939.

QUELLES SONT LES PROCHAINES ÉTAPES DANS LE DOMAINE DE L'ATTR-CM ?

Scannez le QR code ci-dessous
pour en savoir plus

