

# Semper

## LUXEMBOURG

Fatigue professionnelle,  
stress: quelles options?



Pour un diagnostic  
précoce des amyloses

eSanté: CVE  
toujours plus efficace



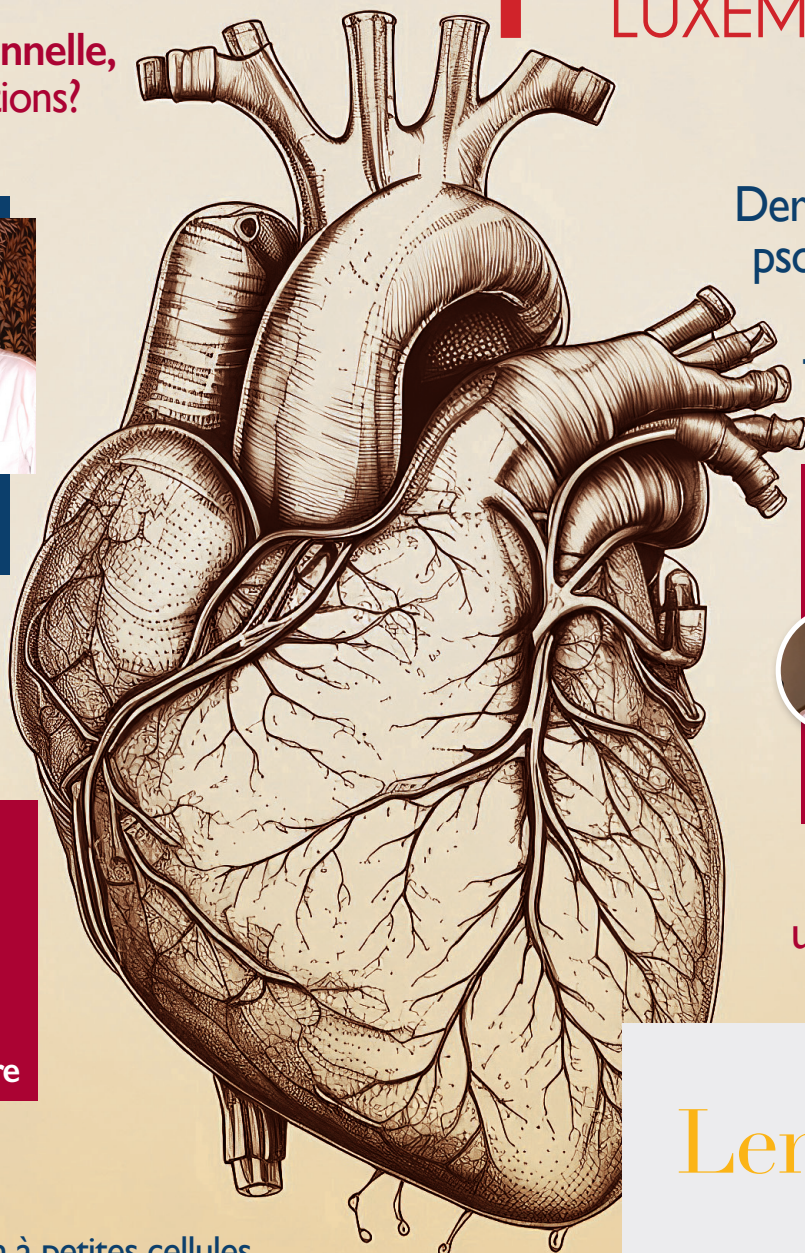
BPCO: diminuer le  
risque cardiovasculaire

### ONCOLOGIE

- Myélome multiple
- Cancer du poumon à petites cellules
- Mutations IDH

**HWL 2025: L'IA prend ses quartiers**

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



**EADV 2025:**  
Dermatite atopique,  
psoriasis, urticaire...

**EASD**  
Type 1 et type 2

**CARDIO  
POST-ESC**



**UELZECHT:**  
un centre modèle  
et inspirant

**Lenzetto®**  
estradiol



**GEDEON RICHTER**  
Health is our mission

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

**Scannez le QR code ci-dessous  
pour en savoir plus**





# Edito



## L'IA en santé: un chemin pavé de bonnes intentions?

Nous lui avons consacré plusieurs pages en compagnie du Dr Goergen et du Dr Turk dans notre édition de septembre, et la toute récente *Healthcare Week Luxembourg* lui déroulait le tapis rouge. Et pour cause: l'IA fait clairement son chemin en santé.

Plus de 1000 dispositifs médicaux s'appuyant sur l'intelligence artificielle ou le *machine learning* (ML) ont été autorisés par la FDA américaine en 2024<sup>1</sup>, et la liste s'allonge en 2025. Au hit-parade de ces avancées, l'imagerie est le terrain de jeu le plus évident des développeurs. Au Royaume-Uni, c'est le plus grand essai au monde qui a été lancé sur l'utilisation de l'IA pour le dépistage du cancer du sein. On parle de 700 000 mammographies, soit deux tiers des mammographies effectuées en Angleterre, qui seront analysées par le NHS pour valider l'IA par rapport à la lecture effectuée par un radiologue. Si l'essai est concluant, la double lecture ne sera vraisemblablement plus effectuée par un confrère en chair et en os. De premiers jalons ont en outre déjà été posés dès 2023: en Suède, un essai contrôlé a montré un taux de détection comparable à la double lecture, avec environ 50% de charge de lecture en moins. L'essai n'a donc pas été interrompu et le critère d'évaluation principal, à savoir le taux de cancers d'intervalle, doit être évalué chez 100 000 participantes recrutées après deux ans de suivi<sup>2</sup>.

L'IA en tant que scribe est un autre champ d'application, y compris en médecine. En Californie, une étude<sup>3</sup> portant sur plus de 200 médecins de 14 spécialités différentes a évalué deux systèmes d'enregistrement automatique des consultations et de rédaction de notes en temps réel, proposés pour réduire la charge du travail de documentation et le trop fréquent burnout associé dans le corps médical. Les résultats, et d'autres, ont confirmé le gain de temps potentiel et une diminution de la fatigue au travail et de la charge perçue. Un bénéfice de ces assistants invisibles mentionné par près de la moitié des patients est l'impression que le médecin passait moins de temps à regarder l'ordinateur pendant la consultation, et qu'il passait plus de temps à leur parler directement. Ou lorsque la machine ramène de l'humanité entre les êtres de sang et d'os. Hélas, ou heureusement, l'IA ne s'avère pas davantage infallible et des inexactitudes occasionnelles appellent à la vigilance.



# Edito

## → Cognitive offloading

Reste que la longue marche de l'IA n'est pas sans susciter des inquiétudes. Pendant que chacun s'émerveille devant les conversations avec ChatGPT, ses concepteurs et actionnaires oublient l'open source et la transparence des débuts. En 2022, l'intelligence artificielle était offerte à chacun, à l'instar des premiers shoots des paradis artificiels. Aujourd'hui, ce sont de 300 à 500 millions d'utilisateurs hebdomadaires qui se disent dépendants. Et derrière une génération d'étudiants qui délèguent la réflexion et le travail de synthèse à la machine, émerge une chute des performances dès que l'on retire l'assistant virtuel. C'est ce que l'on appelle le cognitive offloading.

La tentation de la sous-traitance est grande en effet : pourquoi élaborer un argumentaire lorsque l'IA le produit en une fraction de seconde? Le danger ne serait-il dès lors pas que l'IA nous encourage à consommer des réponses prêtes à l'emploi, au point d'en être dépendants? Car en 2025 OpenAI n'a plus d'ouvert que le nom, la machine commerciale est lancée : code partiellement verrouillé, accords exclusifs, entraînement dont la conformité aux droits d'auteur est débattue, et autres évolutions discrètes.

## Où l'on reparle de Bill Gates

Insidieusement, le champion mondial de l'informatique, leader des systèmes d'exploitation, présent sur les trois-quarts des ordinateurs personnels dans le monde, ambitionne clairement d'enfermer des centaines de millions d'utilisateurs, privés, commerciaux ou institutionnels. Enjeu de ce partenariat avec le gros bébé de Bill Gates: les données, évidemment, collectées par ChatGPT lors de chaque conversation avec un humain. Ainsi, titrait récemment le journal Le Monde, OpenAI a levé le voile sur les données relatives aux utilisateurs de ChatGPT souffrant de potentiels troubles psychologiques. L'entreprise avoue que chaque semaine 0,15% des utilisateurs de ChatGPT font part au «robot» de leurs intentions suicidaires. À raison de 800 millions d'utilisateurs chaque semaine, ce sont donc quelque 1,2 million de suicidaires qui se confient à la machine.

Pour entraîner la machine à *«mieux guider les gens vers des professionnels quand cela est nécessaire»*, l'entreprise aurait recruté quelque 300 médecins et psychologues.

Dr Eric Mertens

### Références:

1. npj Digit. Med. 8, 388 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01800-1>.
2. Lancet Oncol 2023 Aug;24(8):936-944. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00298-X.
3. medRxiv 2025 Jul 11:2025.07.10.25331333. doi: 10.1101/2025.07.10.25331333.

## Abonnement à Semper Luxembourg

**Vous souhaitez vous inscrire, mettre à jour votre adresse, ajuster vos préférences d'envoi ou accéder à la gestion de vos données?**

**Contactez-nous via le QR code ci-contre.**



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



**ABRIDGED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS:** Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen. EU/15/1043/003 1 pre-filled pen; EU/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack). Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe. EU/15/1043/005 1 pre-filled syringe; EU/15/1043/006 3 (3 x 1) pre-filled syringes (multipack). Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe. EU/15/1043/009 1 pre-filled syringe. Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen: Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 0.4 mL pre-filled syringe contains 40 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of the complete SPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Solution for injection (injection). A clear to opalescent, colourless to pale yellow to pale brown solution. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Severe eosinophilic asthma. Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Nucala is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Nucala is indicated as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Hypereosinophilic syndrome (HES). Nucala is indicated as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled hypereosinophilic syndrome without an identifiable non-haematological secondary cause. **METHOD OF ADMINISTRATION:** Nucala by physicians experienced in the diagnosis severe refractory eosinophilic asthma, HES. Posology: Severe eosinophilic asthma: Children aged 12 years and over: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations. CRSwNP: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. Consideration can be given to alternative treatments in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment for CRSwNP. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 24 weeks. EGPA: Adults and adolescents aged 12 years and older: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with EGPA was supported by modelling and simulation data. Children aged 6 to 17 years old weighing  $\geq 40$  kg: The recommended dose of mepolizumab is 200 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 17 years old weighing  $< 40$  kg: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and improvement of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of EGPA should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. HES: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of HES should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. Special populations: Elderly patients: No dose adjustment is required for elderly patients. Renal and hepatic impairment: No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment. Paediatric population: Severe eosinophilic asthma: Children aged 6 to 11 years old: Nucala 100 mg powder for solution for injection and 40 mg solution for injection in pre-filled syringe are appropriate for administration to this population. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. Children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. CRSwNP in children less than 18 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 18 years old have not yet been established. No data are available. EGPA in children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. HES in children less than 18 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 18 years old have not yet been established. No data are available. **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of the safety profile: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies in adult and adolescent patients with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (20%), injection site reactions (8%) and back pain (6%). CRSwNP: In a placebo-controlled study in patients with CRSwNP, the most commonly reported

adverse reactions during treatment were headache (18%) and back pain (7%). EGPA: In a placebo-controlled study in patients with EGPA, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (32%), injection site reactions (15%) and back pain (13%). Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of EGPA patients. HES: In a placebo-controlled study in patients with HES, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (13%), urinary tract infection (9%), injection site reactions and pyrexia (7% each). Tabulated list of adverse reactions: The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled severe eosinophilic asthma studies from patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (SC) (n=263), from a randomised, double-blind placebo-controlled 52-week study in patients with CRSwNP receiving mepolizumab 100 mg SC (n=206), in patients with EGPA receiving mepolizumab 300 mg SC (n=68), in a double-blind placebo-controlled 32-week study in patients with HES receiving mepolizumab 300 mg SC (n=54), and from spontaneous post-marketing reports. Safety data is also available from open-label extension studies in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years). The safety profile of mepolizumab in HES patients (n=102) enrolled in a 20-week open label extension study was similar to the safety profile of patients in the pivotal placebo-controlled study. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); very rare ( $< 1/10000$ ); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **System Organ Class:** Infections and infestations **Adverse reactions:** Lower respiratory tract infection, Urinary tract infection, Pharyngitis **Frequency:** Common - **Adverse reactions:** Herpes zoster\*\* **Frequency:** Uncommon - **System Organ Class:** Immune system disorders **Adverse reactions:** Hypersensitivity reactions (systemic allergic)\* **Frequency:** Common - **Adverse reactions:** Anaphylaxis\*\* **Frequency:** Rare - **System Organ Class:** Nervous system disorders **Adverse reactions:** Headache **Frequency:** Very common - **System Organ Class:** Respiratory, thoracic and mediastinal disorders **Adverse reactions:** Nasal congestion **Frequency:** Common - **System Organ Class:** Gastrointestinal disorders **Adverse reactions:** Abdominal pain upper **Frequency:** Common - **System Organ Class:** Skin and subcutaneous tissue disorders **Adverse reactions:** Eczema **Frequency:** Common - **System Organ Class:** Musculoskeletal and connective tissue disorders **Adverse reactions:** Back pain, Arthralgia\* **Frequency:** Common - **System Organ Class:** General disorders and administration site conditions **Adverse reactions:** Administration-related reactions (systemic non allergic)\*\*\* Local injection site reactions, Pyrexia **Frequency:** Common - \* Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo in the severe eosinophilic asthma studies. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section 4.4 of the complete SPC. \*\* From spontaneous post marketing reporting. \*\*\* The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions from patients in the severe eosinophilic asthma studies were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in  $< 1\%$  of patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. Description of selected adverse reactions: Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in CRSwNP: In the 52-week placebo-controlled study, systemic allergic (type I hypersensitivity) reactions were reported in 2 patients ( $< 1\%$ ) in the group receiving mepolizumab 100 mg and in no patients in the placebo group. Other systemic reactions were reported by no patients in the group receiving mepolizumab 100 mg and in 1 patient ( $< 1\%$ ) in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in EGPA: In the 52-week placebo-controlled study the percentage of patients who experienced systemic (allergic and nonallergic) reactions was 6% in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% in the placebo group. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of patients in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% of patients in the placebo group. Systemic non-allergic reactions (angioedema) were reported by 1 (1%) patient in the group receiving 300 mg of mepolizumab and no patients in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in HES: In the 32-week placebo-controlled study, 1 patient (2%) reported a systemic (other) reaction in the group receiving 300 mg of mepolizumab (multifocal skin reaction) and no patients in the placebo group. Local injection site reactions: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. CRSwNP: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., erythema, pruritus) occurred in 2% of patients receiving mepolizumab 100 mg compared with  $< 1\%$  in patients receiving placebo. EGPA: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling) occurred at a rate of 15% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 13% in patients receiving placebo. HES: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., burning, itching) occurred at a rate of 7% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 4% in patients receiving placebo. Paediatric population: Severe eosinophilic asthma: Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. HES: Four adolescents aged 12 to 17 years were enrolled in the placebo-controlled study 200622, one adolescent received 300 mg of mepolizumab, and 3 adolescents received placebo for 32 weeks. All 4 adolescents continued into a 20-week open-label extension study 205203. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Website: [www.notifierunefmedicines.be](http://www.notifierunefmedicines.be) - e-mail: [adr@afago-afmps.be](mailto:adr@afago-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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Rivierwolk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 06/2024 (v08) **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription. **Reference:** 1. Nucala SmPC - **Abbreviations:** SEA, severe eosinophilic asthma; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; HES, hypereosinophilic syndrome; IL-5, interleukin-5. R.E.: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Avenue Fleming 20, 1300 Ware Belgium - PM-LU-MPL-ADVR-250002 - August 2025

**NUCALA** pharmaceutical forms

pen & syringe: 1x1ml	€1,078,65
pen & syringe: 3x1ml	€3,215,10
syringe (40mg): 1x1ml	€437,71

**Public price [incl VAT]**

**NUCALA** PRECISE  
IL-5 TARGETING  
THE ONLY ANTI-IL-5  
BIOLOGICAL\*  
WITH PROVEN RESULTS  
ACROSS 4 INDICATIONS¹  
\* pre-filled form



- 1 SEA
- 2 CRSwNP
- 3 EGPA
- 4 HES

**GSK**

Profitez pleinement de chaque instant,  
même avec une allergie aux graminées

## GRAZAX®, votre solution efficace et durable

Le seul comprimé SLIT ayant prouvé  
un effet thérapeutique modifiant  
l'évolution de la maladie  
chez les enfants dès 5 ans

GRAZAX®

GRAZAX® est enregistré au GD  
Luxembourg et remboursé sans  
condition à 80% par la CNS  
Prix public (TVAC)  
GRAZAX® 30 co: 115,41€  
GRAZAX® 100 co: 384,45€

**Forme pharmaceutique et composition:** Grazax est un extrait allergénique standardisé de pollen de graminée de phléole des prés (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T par lyophilisat sublingual. La teneur en allergène majeur Phl p 5 est déterminée à 6 microgrammes par lyophilisat sublingual, en moyenne, selon la méthode Ph Eur. L'efficacité clinique l'innocuité des produits d'immunothérapie allergénique (ITA) dépendent aussi d'autres facteurs tels que le procédé de fabrication, la formulation, la composition du produit et son administration. **Indication thérapeutique:** Traitement ayant un effet positif sur le cours naturel de la rhinite et de la conjonctivite déclenchées par les pollens de graminées, chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) présentant des troubles cliniquement significatifs ainsi qu'un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou des IgE spécifiques aux pollens de graminées. **Posologie et mode d'administration:** La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est de un lyophilisat sublingual par jour. Le traitement par Grazax devra être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques et capable de traiter les réactions allergiques. La première prise de lyophilisat sublingual devra être réalisée sous surveillance médicale afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate. Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. **Effets cliniques:** Pour obtenir l'effet recherché dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques aux pollens de graminées, au cours de la saison des pollens de graminées, il est recommandé de débuter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées et de le poursuivre toute la saison. Si le traitement n'est débuté que 2 à 3 mois avant cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité. Pour observer une efficacité sur le long terme et une modification de l'évolution de la maladie allergique, il est recommandé de poursuivre le traitement quotidien pendant 3 années consécutives. **Contre-indications:** Hypersensibilité aux adjuvants, affections virulentes ou systémiques influant

sur le système immunitaire, inflammations de la cavité buccale s'accompagnant de troubles sévères, patients présentant un asthme grave ou incontrôlé. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi:** Des cas de réactions anaphylactiques graves ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débuter le traitement sous surveillance médicale. Chez les patients ayant déjà présenté une réaction systémique au cours d'une immunothérapie aux graminées par voie sous-cutanée, le risque de réaction sévère avec Grazax peut être plus important. Intervention chirurgicale dans la bouche, remplacement des dents de lait chez l'enfant, aggravation de l'asthme. Chez les patients ayant eu précédemment une réaction systémique à l'immunothérapie sous-cutanée aux pollens de graminées, le risque de développer une réaction sévère à Grazax est élevé. Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés avec Grazax depuis la commercialisation. Chez les patients présentant des symptômes gastro-œsophagiens sévères ou persistants, tels que dysphagie ou dyspepsie, l'arrêt du traitement par Grazax doit être envisagé. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune expérience clinique à ce jour. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Grazax ne doit pas être initié au cours de la grossesse. **Effets indésirables:** Les effets indésirables attendus au cours du traitement par Grazax sont des réactions allergiques locales légères à modérées, survenant lors des premiers jours de traitement et tendant à disparaître spontanément entre 1 à 7 jours. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont un prurit oral, une irritation de la gorge et un œdème de la bouche. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise quotidienne de Grazax et diminuent au bout de quelques minutes ou quelques heures. Des réactions allergiques locales plus sévères ou des réactions allergiques systémiques peuvent apparaître. Si le pa-

tient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. Des cas de réactions anaphylactiques graves, incluant le choc anaphylactique, ont été rapportés depuis la commercialisation. Il est donc important de débuter le traitement sous surveillance médicale. Dans certains cas, la réaction anaphylactique grave s'est produite à des prises ultérieures à la première prise. En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin. Les effets indésirables observés chez population pédiatrique traitée par Grazax ont été similaires à ceux observés chez les adultes. La majorité des effets ont été observés à une fréquence similaire à celle observée chez les adultes. Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment dans la population pédiatrique, que dans la population générale. Les effets étaient principalement de sévérité légère à modérée. **Surdosage:** Dans des études de phase I, les adultes allergiques aux pollens de graminées ont été exposés à des doses allant jusqu'à 1 000 000 SQ-T. Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 75 000 SQ-T. **Adjuvants:** Gélatine (de poisson), mannite, hydroxyde de sodium. **Conservation:** 5 ans. **Contenu de l'emballage:** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 100 comprimés. **Titulaire de l'AMM:** ALK Abelló A/S Danemark. **Numéro:** 1678/06110008. **Mode de délivrance:** sur prescription médicale. Informations complètes du produit; Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, infobe@alk.net

ALK



# Sommaire

11

## ACTU

OBEDIA-Kids: mieux accompagner le diabète et l'obésité sévère chez l'enfant

16

## FLASH

Vertex: données de la North American Cystic Fibrosis Conference

12



## NOBEL

Prix Nobel de Médecine 2025  
La tolérance immunitaire mieux comprise

14



## ÉVÈNEMENT

Healthcare Week Luxembourg 2025  
L'IA prend ses quartiers au cœur du système de santé

18



## ESANTÉ

Le Carnet de Vaccination Électronique toujours plus pratique et efficace

20



## HÉMATO

Myélome multiple: un pronostic qui ne cesse de s'améliorer

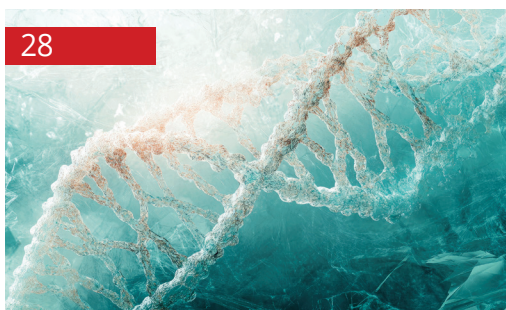
22



## INTERVIEW

*Pr Sebahat Oçak*  
Durvalumab après radiochimiothérapie dans le cancer du poumon à petites cellules de stade limité

28



## MEETING

Mutations IDH dans la LMA mIDH1, le cholangiocarcinome et le gliome  
*Par le Dr Koen Theunissen, le Pr Anne Demols, le Dr Mehdi Touat, Katharina Leonards et Daniel Stieber (LNS), sous la houlette du Dr Guy Berchem*

35



## FOCUS

Fatigue professionnelle, stress: quelles options pour un meilleur équilibre?

38



## EADV 2025

Dermatite atopique, psoriasis, urticaire chronique spontanée et autres brèves

# Sommaire



## CARDIO

**Post-ESC par les Drs Laurent Visser, Cristiana Banu, Joé Heger, Jean Beissel et le Pr Atul Pathak**

- La Lp(a) dans les maladies cardiovasculaires
- Insuffisance cardiaque à FEVG altérée
- ICD et haut risque d'arythmies ventriculaires
- Nouveautés en cardiologie interventionnelle
- Hypertension: quelles thérapeutiques en 2025?
- La prévention cardiovasculaire à l'ESC et au Luxembourg



## AMYLOSE

**AMVUTTRA®: la référence dans l'hATTR-PN maintenant approuvée dans l'ATTR-CM**

**Pr Alain Maertens de Noordhout**

Pour un diagnostic précoce des amyloses à transthyrétine

**Dr Frank Huber**

L'expérience de la région Nord



## PNEUMO

**Dr Marc Schlessler**

Contrôler les exacerbations de la BPCO pour diminuer le risque cardiovasculaire



## EASD

- Incrétinomimétiques: du type 2 au type 1
- Face-à-face dulaglutide/tirzépatide
- Orforglipron: agoniste du récepteur du GLP-1 per os
- Type 1: et pourquoi pas un incrétonomimétique
- Brèves du congrès



## INAUGURATION

Uelzecht: un centre modèle et inspirant



## ÉVASION

Évasion absolue dans un écrin hors du temps

84

## SORTIES

86

## AGENDA

88

## CARTOON



# ONCE-WEEKLY OZEMPIC® semaglutide injection

✓ Disponible pour vos patients

## Le seul AR GLP-1 avec les avantages cliniquement prouvés suivants pour les patients avec diabète de type 2

- ✓ Des améliorations métaboliques significatives chez les patients avec DT2<sup>\*1,2</sup> (réduction du HbA<sub>1c</sub> et perte de poids)
- ✓ Une réduction prouvée du risque cardiovasculaire (patients à haut risque CV)<sup>§3</sup> et de complications rénales (patients atteints d'IRC)<sup>¶4</sup> chez les patients avec DT2
- ✓ Une réduction de la mortalité toutes causes chez les patients avec DT2 et IRC<sup>#4</sup>



Ozempic® est indiqué dans le traitement des adultes avec DT2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique.<sup>1</sup>  
Les images présentées ne sont pas des patients réels.

Retrouvez ici plus d'informations pratiques



**Ozempic® 0,25 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 1,34 mg de semaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADN). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de semaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de semaglutide dans 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : 1,5 ml : Un stylo prérempli contient 2 mg de semaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de semaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de semaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de semaglutide dans 0,7 ml de solution. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications** : Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des essais concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique, les maladies cardiovasculaires et les événements rénaux, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose initiale est de 0,25 mg de semaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. Après au moins 4 semaines à une dose de 1 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de semaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 2 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione ou à un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione ou inhibiteur du SGLT2 peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, particulièrement au moment de l'initiation de Ozempic et de la réduction de la dose d'insuline. Une diminution progressive de l'insuline est recommandée. **Du fait de la dose** : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. **Modification du jour d'administration** : Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal est limitée. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le semaglutide. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du semaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voir sous-entente. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés à 1 mg au maximum de semaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrées (très fréquentes) et les vomissements (fréquentes). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. **Liste des réactions indésirables rapportées lors de tous les essais de phase 3 notamment l'étude de résultats cardiovasculaires à long terme et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2** : La fréquence des réactions indésirables (excepté les complications de rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent** : Hypoglycémie (définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l) en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrées. **Fréquent** : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux (ADO), diminution de l'appétit, vertiges, maux de tête, complications de la rétinopathie diabétique (jambout : photocoagulation rétinienne, traitement par des médicaments intravitréens, hémorragie intravitréenne, cécité diabétique (peu fréquent), fréquence basée sur l'essai d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire, vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithase biliaire, fatigue, lassitude augmentée, amylose augmentée, perte de poids. **Peu fréquent** : hypersensibilité (groupement de terme couvrant également les événements indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire), dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, pancréatite aiguë, retard de la vidange gastrique, réactions au site d'injection. **Rare** : réaction anaphylactique. **Fréquence indéterminée** : occlusion intestinale, angioedème (d'après les rapports post-commercialisation). **Essai de sécurité cardiovasculaire sur 2 ans** : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie** : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le semaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le semaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du semaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémians. Une hypoglycémie selon l'American Diabetes Association (ADA, association américaine du diabète) est survenue chez 11,3 % (0,3 événement/patient-année) des patients lorsque le semaglutide 1 mg était ajouté à un inhibiteur du SGLT2 dans SUSTAIN 9 versus 2,0 % (0,04 événement/patient-année) des patients recevant le placebo. Une hypoglycémie sévère a été rapportée chez respectivement 0,7 % (0,01 événement/patient-année) et 0 % des patients. Dans un essai de phase 3b de 40 semaines mené chez des patients recevant 1 mg et 2 mg de semaglutide, la majorité des épisodes hypoglycémiques (45 épisodes sur 49) est survenue lorsque le semaglutide était utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline. Globalement, il n'existe pas de risque accru d'hypoglycémie avec le semaglutide de 2 mg. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Des nausées sont survenues chez 17 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de semaglutide ; des diarrées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par semaglutide. Dans un essai de phase 3b de 40 semaines mené chez des patients recevant 1 mg et 2 mg de semaglutide, les nausées sont survenues en proportion similaire chez les patients traités par le semaglutide de 1 mg et de 2 mg, respectivement. Les diarrées et les vomissements sont survenus chez une proportion plus élevée de patients traités par le semaglutide de 2 mg que de patients traités par le semaglutide de 1 mg. Les réactions indésirables gastro-intestinales ont entraîné un arrêt du traitement en proportion similaire dans les groupes de traitement par le semaglutide de 1 mg et de 2 mg. En utilisation concomitante avec un inhibiteur du SGLT2 dans SUSTAIN 9, une constipation et un reflux gastro-œsophagien sont survenus respectivement chez 6,7 % et 4 % des patients traités par semaglutide 1 mg versus aucun événement chez les patients recevant le placebo. La prévalence de ces événements n'a pas diminué avec le temps. **Pancréatites aiguës** : La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a était respectivement de 0,3 % pour le semaglutide et 0,2 % pour le comparateur. Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,5 % pour le semaglutide et de 0,6 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique** : Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par semaglutide (3 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par semaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). **Arrêt dû à un événement indésirable** : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de semaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de semaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par semaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-semaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-3 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-semaglutide ni d'anticorps anti-semaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque** : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. **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 : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.notifieunefrindesirable.be](http://www.notifieunefrindesirable.be). **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - [www.gescheit.lu/pharmacovigilance](http://www.gescheit.lu/pharmacovigilance). **Mode de délivrance** : **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Nombres d'AMM** : Ozempic 0,25 mg : EU/1/17/251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0,5 mg (1 stylo + 4 aiguilles) : EU/1/17/251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 06/2025.

Ozempic® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

\* Semaglutide 1,0 mg, différence par rapport à la valeur initiale à la semaine 40. Réduction pouvant atteindre -1,8 % du taux d'HbA<sub>1c</sub> et une perte de poids pouvant atteindre 6,5 kg (SUSTAIN 7).<sup>§</sup>  
§ Semaglutide 0,5 mg et 1,0 mg SC 1x/semaine ont démontré une réduction de 26 % du risque de MACE (HR = 0,74 ; IC à 95 %, 0,58-0,95 ; p < 0,001 pour la non-infériorité ; p = 0,02 pour la supériorité) par rapport au placebo chez les patients atteints de DT2 et d'ASCVD ou présentant un risque CV élevé en plus du traitement standard.\* MACE = infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel ou décès CV.  
¶ Semaglutide 1,0 mg SC 1x/semaine a démontré une réduction relative du risque de progression de la maladie rénale de 24 % (HR = 0,76 ; IC à 95 %, 0,66-0,88 ; p = 0,0003) par rapport au placebo chez les patients atteints de DT2 et d'IRC à haut risque par rapport au placebo en plus du traitement standard. Le critère d'évaluation principal était les événements rénaux majeurs, un composite de l'apparition d'une insuffisance rénale, d'une réduction soutenue de 50 % ou plus de l'eGFR par rapport à la valeur initiale, ou d'un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire.<sup>¶</sup>  
# La mortalité toutes causes confondues était un critère d'évaluation secondaire de confirmation dans l'essai FLOW. Semaglutide 1,0 mg SC 1x/semaine a démontré une réduction significative du risque de 20 % (HR = 0,80 (IC à 95 %, 0,67-0,95), p = 0,01) par rapport au placebo.<sup>#</sup>  
**AR GLP-1** = agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1. **ASCVD** = maladie cardiovasculaire atherosclerotique. **AVC** = Accident Vasculaire Cérébral. **CV** = cardiovasculaire. **DT2** = diabète de type 2. **eGFR** = estimated glomerular filtration rate. **HbA<sub>1c</sub>** = hémoglobine glyquée.  
**HR** = hazard ratio. **IC** = intervalle de confiance. **IRC** = insuffisance rénale chronique. **MACE** = événements cardiovasculaires majeurs.  
**Références** : 1. RCP Ozempic® 06/2025. 2. Arora VR, et al. Diabetes Metab. 2019 Oct;45(5):409-418. doi: 10.1016/j.diabet.2018.12.001. 3. Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-1844 and Supplementary Appendix. doi:10.1056/NEJMoA1607141. 4. Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2024 and Supplementary Appendix. doi:10.1056/NEJMoA2403347. 5. Pratley RE, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-286. doi:10.1016/S2213-8587(18)30024-X.  
BE25OZM00015 - SEP 2025



# Recognize **red flags** of LHON

Affected male aged 15-30 with a family history of LHON<sup>1</sup>

Fundal abnormalities, including:<sup>1</sup>

- Optic disc hyperaemia
- Microangiopathy
- Temporal optic disc pallor
- Vascular tortuosity

Dyschromatopsia<sup>1</sup>

Rapid, painless vision loss in one eye then the other<sup>1</sup>

Cecocentral scotoma<sup>1</sup>

Pseudoedema, without fluorescein leakage<sup>1</sup>



NORMAL VISION



LHON VISION





## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

# OBEDIA-Kids: mieux accompagner le diabète et l'obésité sévère chez l'enfant

Face à la progression de l'obésité et du diabète chez les enfants et adolescents, le Luxembourg a créé en 2024 OBEDIA-Kids, réseau national de compétences en diabète et obésité sévère.

Il rassemble trois partenaires clés: le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) et le Rehazenter.



Le Réseau de Compétences, dont la mission est de prévenir, dépister et coordonner la prise en charge des jeunes patients au sein d'un cadre structuré et collaboratif, tenait ce 22 octobre sa première rencontre conjointe. Un lancement officiel qui marque une avancée majeure pour la santé des enfants et adolescents au Luxembourg.

OBEDIA-Kids est piloté par différents collectifs, disposant de missions spécifiques, et constituant les organes de gouvernance. Ce jour, le Comité de Gestion (CdG) et le Conseil Scientifique (CS) se sont réunis pour discuter de l'avancée de la mise en place, sous la houlette du Pr Inge Gies (UZ Brussel), du Dr Michael Witsch (CHL) et du Dr Carine de Beaufort (CHL)

«Au Luxembourg, un enfant sur cinq est en surpoids ou en obésité, et 60 à 80 % le resteront à l'âge adulte, avec un risque augmenté de développer un diabète de type 2. Parallèlement, le diabète de type 1 progresse de 2 à 3 % chaque année. Ces enfants ont besoin d'un suivi régulier et d'un accompagnement renforcé lors de la transition vers la prise en charge adulte. Grâce à la mise en place de notre Réseau de Compétences, nous espérons pouvoir améliorer leur accompagnement, pour une meilleure gestion de leurs maladies à l'âge

adulte», explique le Dr Carine De Beaufort, médecin spécialiste en pédiatrie, diabétologie et endocrinologie.

## OBEDIA-Kids, c'est:

- Une prise en charge optimale des enfants avec un diabète et des enfants en obésité
- Un travail en équipe multidisciplinaire, intra et extra hospitalier
- Une coordination optimale de la prise en charge entre les différents partenaires (hôpitaux, médecins libéraux et structures médico-sociales).
- Une continuité des soins entre la pédiatrie et la prise en charge adulte
- Une évaluation des parcours de soins pour assurer une prise en charge individualisée et optimale
- Un soutien à la recherche et à l'innovation pour renforcer l'expertise pédiatrique

## Objectifs et axes d'action

OBEDIA-Kids vise à renforcer la coopération entre les acteurs hospitaliers, libéraux et institutionnels afin de fluidifier les parcours de soins. Le but est aussi d'améliorer ainsi que d'évaluer la qualité des prises en charge grâce à des outils adaptés à chaque pathologie.

Le réseau se concentre principalement sur deux axes: l'obésité pédiatrique, en favorisant une collaboration étroite entre le SNPJ, le Rehazenter et les professionnels de santé libéraux (pédiatres, diététiciens, psychologues), et le diabète de l'enfant, en garantissant une coordi-

nation et une transition sécurisée entre les services pédiatriques et les équipes adultes.

Par ailleurs, OBEDIA-Kids est un SWEET Centre de Référence de diabétologie pédiatrique (SWEET initiative, [www.sweet-project.org](http://www.sweet-project.org)) et membre de l'ERN (Réseau de Référence Européen) Endo (endocrinologie pédiatrique rare), ce qui lui permet de bénéficier d'un niveau d'expertise international et de favoriser le partage de bonnes pratiques entre centres spécialisés.

## Pour un parcours de soins centré sur l'enfant

OBEDIA-Kids s'appuie sur une collaboration étroite entre trois institutions afin de réunir les compétences médico-soignantes, psychologiques et diététiques indispensables à une prise en charge complète et adaptée à chaque enfant:

- Le **Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL)**, établissement coordinateur du réseau: Clinique de l'Obésité Infantile (0-18 ans) et service de pédiatrie.
- Les **Hôpitaux Robert Schuman (HRS)**: service national de psychiatrie juvénile (SNPJ).
- Le **Rehazenter**: Centre National de Rééducation Fonctionnelle et de Réadaptation.

S'ajoutent à cette collaboration les partenaires libéraux, les pédiatres, médecins généralistes, les diététiciennes et psychologues, nécessaires pour établir un vrai réseau pour la prise en charge des enfants avec cette pathologie chronique, complexe. ■



# Prix Nobel de Médecine 2025

## La tolérance immunitaire mieux comprise

Le prix Nobel de Médecine et de Physiologie 2025 a été attribué aux Professeurs M. Brunkow (É.-U.), F. Ramsdell (É.-U.) et S. Sakaguchi (Japon) pour leurs recherches sur l'importance d'une sous-population de lymphocytes T, les lymphocytes T régulateurs (Treg), dans la tolérance immunitaire périphérique. Au fil du temps, l'hypothèse d'un lien de causalité entre un programme transcriptionnel et cette tolérance périphérique s'est consolidée au point que les Treg sont devenus une cible thérapeutique dans les transplantations, les maladies auto-immunes et les cancers.

Pour le Pr R. Sandberg, membre du Comité Nobel, «it is a fundamental discovery about the principle that keeps our immune system in check».

Le système immunitaire est une merveille de contrôles et d'équilibres complexes, permettant une défense robuste contre les infections tout en évitant, dans la plupart des cas, les réponses destructrices contre les propres tissus de l'organisme.

Comment cet équilibre est-il maintenu? Tout commence dans les années 2000 avec cette découverte des Prs Brunkow et Ramsdell qu'une mutation dans un gène clé (FOXP3) est à l'origine du syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), une polyendocrinopathie auto-immune rare et héréditaire.

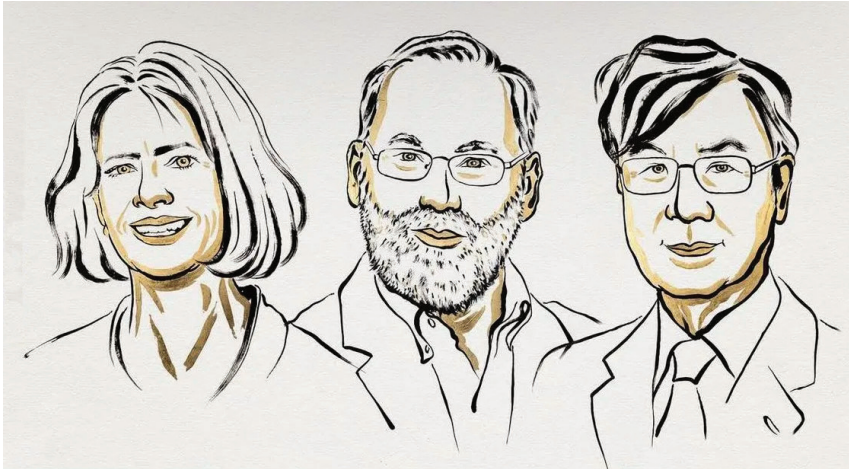
Trois ans plus tard, le Pr Sakaguchi montre que ce gène régule la différen-

ciation et la fonction de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> qui seront appelés Treg. C'est la démonstration d'un lien entre la génétique et la régulation immunitaire. Encore fallait-il décrypter la manière par laquelle ces Treg régulent notre immunité.

### Des surveillants de l'immunité

Les Treg tempèrent des réactions immunitaires excessives vis-à-vis de nos propres cellules pour éviter la survenue de maladies auto-immunes comme le diabète de type I ou la sclérose en plaques mais cette tolérance ne peut pas aller jusqu'à protéger les cellules tumorales.

**Aujourd'hui, plus de 200 essais cliniques impliquant des cellules Treg sont en cours pour limiter les rejets de greffes ou traiter des maladies courantes.**



M. Brunkow (É.-U.)

F. Ramsdell (É.-U.)

S. Sakaguchi (Japon)

Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach

Elles doivent assurer la défense sur tous les fronts, d'autant que les cellules tumorales acquièrent la capacité de créer un environnement favorable à leur développement.

Dans une perspective thérapeutique, il faut donc agir à deux niveaux: stimuler les Treg pour calmer la réponse immune et moduler leur activité dans le cancer.

Agir sur les Treg revient à rétablir l'homéostasie immunitaire.

### Du fondamental à la clinique...

Cette découverte du rôle des Treg dans la tolérance périphérique trouve son prolongement en recherche clinique.

Les Treg pourraient devenir des biomarqueurs de la réponse immune dans des maladies où l'on touche à l'immunité comme dans les thérapies cellulaires par les cellules CAR-T ou les traitements de cancers par inhibiteurs de points de contrôles immunitaires. Mais ils sont aussi des cibles thérapeutiques.

Dans la sclérose en plaques par exemple, les patients présentent des quantités élevées de cellules Treg dans le sang périphérique.

Celles-ci participent à la neuro-inflammation en stimulant les lymphocytes B mémoire et en favorisant leur migration

vers le cerveau au lieu de les réguler à la baisse.

Des études ont montré que le traitement par natalizumab peut améliorer leur fonction immunorégulatrice (lire l'article «Découvertes de l'été» dans le n° 183).

### Dans un futur proche...

Aujourd'hui, plus de 200 essais cliniques impliquant des cellules Treg sont en cours pour limiter les rejets de greffes ou traiter des maladies courantes comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Crohn, rectocolite ulcéreuse),

des maladies cutanées (psoriasis) ou des cancers.

Nous sommes sans doute à l'aube d'une nouvelle ère thérapeutique comme celle que nous avons connue avec les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires récompensés par le prix Nobel en 2018, construits sur la base des travaux sur les anticorps monoclonaux (Prix Nobel 1984).

Cette découverte a mené à la mise sur le marché de près de 200 produits qui assurent la survie de millions de patients avec des cancers du poumon, du rein, des mélanomes, etc.

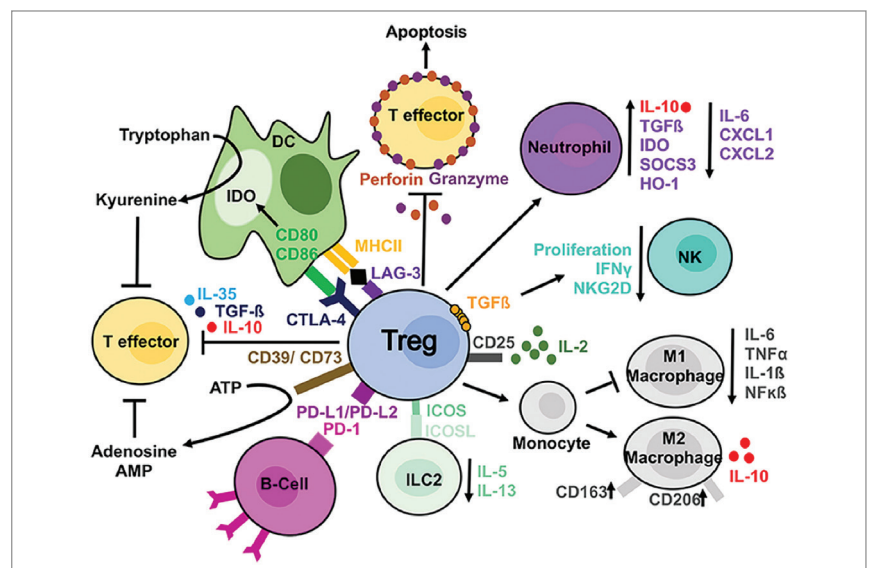
Il reste évidemment beaucoup de questions ouvertes comme le ciblage des Treg dans certains tissus et pas d'autres ou la sécurité d'emploi de cette approche.

Mais quoi qu'il en soit, pouvoir ainsi freiner ou accélérer la réponse immune va changer notre approche de la maladie.

Le système immunitaire n'est pas une machine de guerre aveugle mais plutôt une machine tout en nuances. Une philosophie inspirante à bien des égards... ■

Référence:

1. [https://youtu.be/vUut\\_3YYD6s](https://youtu.be/vUut_3YYD6s)







hwl.lu | in

# Healthcare Week Luxembourg 2025

## L'IA prend ses quartiers au cœur du système de santé

La troisième édition de la Healthcare Week Luxembourg (HWL25) a investi Luxexpo The Box les 7 et 8 octobre 2025. Portée par la Fédération des hôpitaux luxembourgeois (FHL) et l'agence Quinze Mai, la manifestation a réuni plusieurs milliers de dirigeants hospitaliers, cliniciens, innovateurs, décideurs publics et start-ups. Deux jours denses, résolument tournés vers l'intelligence artificielle (IA) et les données de santé, avec une conviction partagée: quand elle est gouvernée avec exigence, l'IA peut devenir un véritable levier de transformation pour les métiers et pour les patients.

### Un écosystème en vitrine

Luxinnovation a fait les choses en grand avec un pavillon rassemblant entreprises et start-ups : dispositifs médicaux numériques, logiciels pour prestataires, gestion des données, production de dispositifs et écosystème d'innovation. On y croisait, entre autres, AiMediq, Data Design Engineering, IEE, PsyTech VR, Sportmed et Telemis côté dispositifs; CareIT, eSklepios et Logipharm pour les logiciels; Astel Medica pour la production; et l'HE:AL Campus pour l'animation de l'écosystème. Un panorama compact mais révélateur d'un Luxembourg qui ne manque ni d'idées ni d'ambition. En parallèle, la 6<sup>e</sup> édition du colloque international SPX déroulait son thème - «*The Artificial Intelligence empowering healthcare professionals*» - soulignant à

quel point la question n'est plus «si» mais «comment» intégrer l'IA dans les organisations de soins.

### Une programmation serrée, des débats ouverts

Huit grands panels, plus d'une centaine d'intervenants: le rythme était soutenu. D'abord, les applications cliniques et décisionnelles. De la radiologie «augmentée» à l'optimisation des flux hospitaliers, l'IA est partout où il s'agit d'aider à voir plus vite, mieux, et à décider plus justement. Ensuite, la gouvernance et la protection des données: conformité, confidentialité, interopérabilité et préparation à l'Espace européen des données de santé (EHDS). Viennent enfin l'impact sur les métiers, la formation, et la collaboration transfrontalière, indispensable pour la recherche

et l'innovation ouverte. Côté exposition, plus de 100 stands: de quoi passer de la théorie aux démonstrations, et du débat à la prise en main.

### «Opportunité» et «confiance»: le cadrage politique

La ministre de la Santé, Martine Deprez, a insisté sur l'IA comme opportunité - à condition d'un cadre de confiance. Les conférences, a-t-elle rappelé, ont montré «comment l'IA transforme les pratiques cliniques, facilite les diagnostics, soutient la recherche biomédicale et ouvre la voie à une médecine plus préventive et personnalisée». Elle a abordé la stratégie nationale, qui agrège différents projets structurants pour arrimer le Luxembourg à l'EHDS: infrastructure sécurisée de partage, instances nationales de gou-





vernance, et alignement sur les principes européens de transparence, d'interopérabilité et de souveraineté numérique. Ambition assumée: faire du pays «un hub européen de confiance pour les données de santé, où l'IA peut s'épanouir dans le respect des valeurs humanistes».

**Message-clef:** le citoyen - patient comme assuré - reste au centre, et le numérique doit servir, non remplacer, la relation de soin.

### L'IA en pratique: apprendre vite, rester maître

Sur le terrain, la prudence lucide domine. Modérant un panel au deuxième jour, Emanuele Neri, chef du département de radiologie de l'Université de Pise, a rappelé l'état de l'art: réduction d'artefacts, accélération d'acquisition, détection tumorale, aide à la décision. Oui, l'IA est déjà là. Mais gare à l'excès de confiance: l'auto-

matisation peut créer un biais qui relègue le jugement humain derrière la machine. La compétence clinique reste la boussole, et la supervision humaine, non négociable. Dans le même esprit, le Dr Markus Oei (ORL, Pays-Bas) a replacé l'humain au centre: «une maladie ne se présente jamais seule dans un cabinet». L'IA doit augmenter, non substituer; la relation; et veiller aux publics vulnérables qui risqueraient d'être laissés au bord du chemin. Un usage très concret: générer des supports pédagogiques, y compris des vidéos, pour expliquer les parcours de soins aux patients peu à l'aise avec le numérique.

### Co-conception et formation: conditions d'adoption

Jérôme Lechien (Université de Mons), Jacques Federspiel (sécurité des SI, Hôpitaux Robert Schuman) et Alexandre Hebert (DG des affaires médicales, Viva-

lia) ont convergé: les outils doivent être co-conçus avec les cliniciens. Une solution trop complexe ne sera pas utilisée. La montée en compétences sur l'IA est donc centrale, tout comme la vigilance face aux fameuses «hallucinations» de certains modèles. Là encore, l'enjeu n'est pas de «croire» l'IA, mais de l'interroger, la cadrer, et l'exploiter à bon escient.

### Humaniser la consultation

Contre-pied salutaire: loin de déshumaniser, l'automatisation peut libérer du temps médical. En précollectant des antécédents, en analysant la voix ou en gérant des tâches répétitives, l'IA redonne à la consultation sa part la plus précieuse: l'écoute et l'échange. Les professionnels présents l'ont dit sans détour: «l'IA humanise la consultation» lorsqu'elle s'occupe de la mécanique pour mieux laisser place au relationnel.

### Données de qualité et EHDS: la clé de voûte

Un consensus s'est imposé: pas d'IA fiable sans données propres, standardisées et partageables. La mise en œuvre de l'EHDS doit permettre un échange sécurisé entre patients, professionnels et chercheurs. La ministre l'a rappelé, avec l'annonce d'un *Health Data Access Body national*. Le cap est fixé: qualité, traçabilité, et gouvernance responsable.

### La bataille des compétences... et l'effet IA

Le sujet des ressources humaines reste brûlant. 15% des prestataires de santé luxembourgeois sont très sévèrement touchés par le manque de personnel, 33% sévèrement et 37% modérément. La ministre de la Digitalisation, Stéphanie Obertin, a mis en avant l'élargissement des cursus (maîtrise de médecine, licences en maïeutique et radiologie) et l'apport potentiel de l'IA pour alléger la charge administrative - là où quelques minutes gagnées par acte peuvent, à l'échelle d'un établissement, faire une vraie différence. ■

## HWL Awards 2025

Le concours a distingué quatre projets qui disent bien l'équilibre entre technologie, clinique et organisation:

- **MPC Therapeutics** (Suisse), spin-off de l'Université de Genève, développe des petites molécules pour reprogrammer les mitochondries et «rajeunir» les cellules CAR-T, afin d'améliorer la lutte contre le cancer.
- **eSklepios**, fondée par deux médecins luxembourgeois, propose un dossier médical électronique modulaire, optimisé pour les flux et aligné sur la réglementation EHDS.
- **IEE** (Luxembourg) pour Suralis, un système embarqué dans des semelles visant à restaurer la sensation chez les amputés, réduire les douleurs fantômes et améliorer la mobilité.
- **CHU Liège** (Belgique) pour Baby Detect, un programme de dépistage génomique avancé des maladies rares dès la naissance, afin d'intervenir au plus tôt.

Des trophées symboliques, mais surtout un signal: la qualité d'un écosystème se mesure à sa capacité à conjuguer science, soin et management.

Photos: © Healthcare Week Luxembourg

# Vertex: des données NACFC renforcent le lien entre baisse du chlorure sudoral et bénéfices cliniques

La North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC) s'est tenue à Seattle du 22 au 25 octobre 2025. Vertex y a présenté plusieurs analyses couvrant ses modulateurs du régulateur transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), confirmant que la diminution du taux de chlorure dans la sueur – marqueur de restauration de la fonction CFTR – s'associe à une amélioration tangible des résultats cliniques, avec un signal particulièrement net chez l'enfant.

Les modulateurs du CFTR visent à corriger la fonction CFTR, dont le déficit constitue la cause génétique de la mucoviscidose.

Ils ont déjà démontré des bénéfices majeurs en termes de fonction pulmonaire, d'exacerbations, de nutrition et de qualité de vie.

Les nouvelles données renforcent ce lien biologique et précisent l'impact d'une prise en charge précoce:

- **Analyse post hoc de SKYLINE 102 et 103:** cette étude porte sur des personnes présentant la mutation F508del/minimal function (F/MF). Les chercheurs ont comparé les taux de pulmonary exacerbations (PE<sub>x</sub>) et d'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse entre des patients traités par ALYFTREK et ceux ayant reçu TRIKAFTA. Les patients sous ALYFTREK ont eu moins d'exacerbations,

moins d'hospitalisations et un recours réduit aux antibiotiques IV.

- **Analyse poolée de phase 3 et extensions:** regroupant les données de plusieurs essais de modulateurs du CFTR (TRIKAFTA, KAFTRIO, ALYFTREK) chez des patients âgés de 6 ans et plus, l'analyse montre que les participants ayant débuté un traitement à un âge plus jeune atteignaient des niveaux de chlorure sudoral plus bas. Chez les enfants de 6 à 11 ans, ces niveaux faibles s'accompagnaient d'une amélioration de la fonction pulmonaire, des symptômes respiratoires et de l'état nutritionnel, ainsi que d'une diminution du nombre annuel d'exacerbations.
- **Étude sur l'association entre chlorure sudoral et utilisation d'antibiotiques chez les adolescents et adultes:** cette analyse, portant sur plus de 2000 patients âgés de 12 ans et plus, confirme que la réduction du chlorure sudoral en dessous du seuil de diagnostic est corrélée à une diminution de l'utilisation d'antibiotiques. Les données consolident l'hypothèse selon laquelle la restauration plus importante de la fonction CFTR se traduit par une moindre inflammation bronchique et un recul des infections chroniques.

## Quels enseignements?

Ces résultats confortent une lecture opérationnelle du chlorure sudoral: **plus**

**il baisse, plus la trajectoire clinique s'améliore** (fonction respiratoire, exacerbations, qualité de vie), quel que soit le modulateur.

Dans ce cadre, ALYFTREK se distingue par des **réductions de chlorure plus marquées** que TRIKAFTA dans les essais de phase 3; sans prétendre à une supériorité clinique formelle, ce **signal biologiquement cohérent** mérite attention - surtout en pédiatrie.

Pour la pratique, trois axes guident l'action: **agir tôt** (initier dès que possible, notamment entre 6 et 11 ans), **mesurer et ajuster** (intégrer le chlorure sudoral au suivi aux côtés de la clinique et de la fonction pulmonaire) et **personnaliser** (prise en compte des précautions: atteintes hépatiques, interactions CYP3A, hypersensibilités, rare signal d'hypertension intracrânienne).

Dans un contexte où l'accès aux modulateurs s'étend, ALYFTREK - déjà approuvé aux États-Unis et au Royaume-Uni, en évaluation en Europe - pourrait renforcer la dynamique engagée par les générations précédentes (TRIKAFTA/KAFTRIO).

Pour les équipes et les patients au Luxembourg et en Europe, la stratégie se clarifie: **démarrer tôt, viser la plus forte réduction de chlorure possible, documenter la réponse et adapter la prise en charge individuellement.** ■

**Plus le chlorure sudoral baisse, plus la trajectoire clinique s'améliore.**



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie; Tremfya 100 mg OnePress solution injectable en stylo prérempli; Tremfya 100 mg PushPen solution injectable en stylo prérempli; Tremfya 200 mg solution injectable en seringue préremplie; Tremfya 200 mg solution injectable en stylo prérempli; Tremfya 200 mg solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 mL de solution; Tremfya 100 mg OnePress solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 mL de solution; Tremfya 100 mg PushPen solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 mL de solution; Tremfya 200 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 200 mg de guselkumab dans 2 mL de solution; Tremfya 200 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 200 mg de guselkumab dans 2 mL de solution; Chaque flacon contient 200 mg de guselkumab dans 10 mL de solution (10 mg/mL). Après dilution, chaque mL contient 0,8 mg de guselkumab. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable (injection); Solution injectable (injection) dans un stylo prérempli (PushPen); La solution est limpide et incolore à jaune clair, avec un pH cible de 5,8 et une osmolarité d'environ 367,5 mOsm/L. **Indications thérapeutiques:** Exagérés en plaques, Tremfya est indiqué dans le traitement de l'eczéma sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique:** Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Recolite hémorragique:** Tremfya est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de recolite hémorragique active/médicament à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une partie de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique. **Maladie de Crohn:** Tremfya est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn active/modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique. **Posologie et mode d'administration:** Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un spécialiste dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué. **Guselkumab 200 mg, solution à diluer pour perfusion** ne doit être utilisé que pour la dose d'induction. **Posologie:** Posologie en plaques: La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Rhumatisme psoriasique:** La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. **Recolite hémorragique:** La dose d'induction recommandée est de 200 mg administrée par perfusion sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. Suite au schéma posologique d'induction, la dose d'entretien recommandée à partir de la semaine 16 est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée toutes les 8 semaines. En revanche, pour les patients qui, selon l'avis clinique, ne présentent pas de bénéfice thérapeutique adéquat au traitement d'induction, une dose d'entretien de 200 mg administrée par injection sous-cutanée à partir de la semaine 12 puis toutes les 4 semaines peut être envisagée. **Pour la dose de 100 mg, voir le RCP de Tremfya 100 mg, solution injectable.** Les immunomodulateurs et/ou les corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par guselkumab. Chez les patients ayant répondu au traitement par guselkumab, les corticoïdes peuvent être réduits ou arrêtés conformément à la pratique clinique. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 24 semaines de traitement. **Dose oubliée:** En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, le reste du cycle doit être repris à la fréquence habituelle. **Exagérés particuliers:** Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Ces pathologies n'ont généralement pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux, et aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir le RCP. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection comprennent l'abdomen, la cuisse et l'arrière du haut du bras. Tremfya ne doit pas être injecté dans des zones où la peau présente une sensibilité, un bleu, une rougeur, un durcissement, un épaississement ou une desquamation. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de solution conformément aux instructions d'utilisation fournies dans la boîte. Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir le RCP. Tremfya 200 mg, solution à diluer pour perfusion ne doit être utilisé que par voie intraveineuse. Il doit être administré sur une période d'au moins une heure. Chaque flacon est à usage unique. Voir le RCP pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration. **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple tuberculose active). **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires (chez environ 8 % des patients dans les études sur la recolite hémorragique, 11 % des patients dans les études sur la maladie de Crohn, et 15 % des patients dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique). Le profil de sécurité global chez les patients traités par Tremfya est similaire chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de recolite hémorragique, et de maladie de Crohn. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la recolite hémorragique, et la maladie de Crohn, ainsi que des effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ). Les données sont estimées sur la base des données disponibles. **Chef de groupe de fréquence:** Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant. **Tableau 1. Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes; Fréquence; Effets indésirables. **Infections et infestations:** Très fréquent; Infections des voies respiratoires; Fréquent; Infections à Herpes simplex; Dermatophytes; Gastro-entérite; Affections du système immunitaire: Rare; Hypersensibilité; Anaphylaxie. **Affections du système nerveux:** Fréquent; Céphalées. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent; Diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent; Eruption cutanée; Peu fréquent; Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Fréquent; Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Peu fréquent; Réactions au site d'injection. **Investigations:** Fréquent; Transaminases augmentées; Peu fréquent; Neutrophiles diminués. **Description de certains effets indésirables:** **Transaminases augmentées:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de Phase II sur le rhumatisme psoriasique, les effets indésirables de type augmentation des transaminases (compréant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzymes hépatiques augmentées, transaminases augmentées, test hépatique anormal, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par guselkumab (8,6 % dans le groupe recevant 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe recevant 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les effets indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessous) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient  $\leq 3 \times$  la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations les plus élevées ont été observées chez les patients traités par guselkumab toutes les 4 semaines et 8 semaines que dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines (Tableau 2). Une fréquence similaire a été observée quel que soit la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase II de 2 ans sur le rhumatisme psoriasique. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique: Jusqu'à la semaine 24\*** Jusqu'à 1 an\*: A: Placebo; N = 370; B: guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines; N = 373; C: guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines; N = 371; D: guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines; N = 373; E: guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines; N = 371. ALAT:  $\geq 1 \times$  à  $< 3 \times$  LSN: A: 30,0%; B: 28,2%; C: 35,5%; D: 41,2%;  $\geq 3 \times$  à  $< 5 \times$  LSN: A: 1,4%; B: 1,1%; C: 2,7%; D: 1,6%; E: 4,6%;  $\geq 5 \times$  LSN: A: 0,8%; B: 0,8%; C: 1,1%; D: 1,1%; E: 1,1%. ASAT:  $\geq 1 \times$  à  $< 3 \times$  LSN: A: 20,0%; B: 18,0%; C: 21,6%; D: 22,8%; E: 27,8%;  $\geq 3 \times$  à  $< 5 \times$  LSN: A: 0,5%; B: 1,6%; C: 1,6%; D: 2,0%; E: 3,8%;  $\geq 5 \times$  LSN: A: 1,1%; B: 0,5%; C: 1,6%; D: 0,5%; E: 1,6%. **Patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par guselkumab ne sont pas pris en compte:** nombre de patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période. Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminasémie étaient  $\leq 3 \times$  LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques contrôlées de Phase II et de Phase III sur la maladie de Crohn, au cours de la période d'induction contrôlée par placebo (semaines 0 à 12), des événements indésirables de type augmentation des transaminases (compréant ALAT

augmentée, ASAT augmentée, enzyme hépatique augmentée, transaminases augmentées, et test de la fonction hépatique augmenté) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par guselkumab (1,7 % des patients) que dans le groupe placebo (0,6 % des patients). Dans les études cliniques contrôlées de Phase I et de Phase II sur la maladie de Crohn, pendant la période étudiée d'environ un an, des événements indésirables de type augmentation des transaminases (compréant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzyme hépatique augmentée, transaminases augmentées, fonction hépatique anormale, et test de la fonction hépatique augmenté) ont été rapportés chez 3,4 % des patients dans le groupe traité par guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et 4,1 % des patients dans le groupe traité par guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines, contre 2,4 % des patients dans le groupe placebo. Sur la base des analyses biologiques des études cliniques contrôlées de Phase I et de Phase II sur la maladie de Crohn, la fréquence d'augmentation d'ALAT ou d'ASAT était inférieure à celle observée dans les études cliniques de Phase II sur le rhumatisme psoriasique. Dans les études cliniques contrôlées de Phase II et de Phase III sur la maladie de Crohn, pendant la période contrôlée par placebo (semaine 12, des augmentations d'ALAT ( $< 1 \times$  des patients) et d'ASAT ( $< 1 \times$  des patients)  $\geq 3 \times$  LSN ont été rapportées chez des patients traités par guselkumab. Dans les études cliniques contrôlées de Phase II et de Phase III sur la maladie de Crohn, pendant la période étudiée d'environ un an, des augmentations d'ALAT et/ou d'ASAT  $\geq 3 \times$  LSN ont été rapportées chez 2,7 % des patients dans le groupe traité par guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et chez 2,6 % des patients dans le groupe traité par guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines, contre 1,9 % dans le groupe placebo. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de Phase II sur le rhumatisme psoriasique, l'effet indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'effet indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par guselkumab. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de Phase II sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 26, 5,8 % de tous les patients traités par guselkumab ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab jusqu'à la semaine 25. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de guselkumab et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de guselkumab ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab. Lors de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes guselkumab que dans le groupe placebo; 5 patients (1,3 %) dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté le guselkumab en raison d'une réaction au site d'injection observée pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. Dans l'étude clinique de Phase III d'entretien dans la recolite hémorragique jusqu'à la semaine 44, la proportion de patients ayant rapporté une ou plusieurs réactions au site d'injection du guselkumab était de 4,1 % (0,8 % des injections) dans le groupe traité par 200 mg de guselkumab en induction intraveineuse, suivi de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et de 1,4 % (0,6 % des injections) dans le groupe guselkumab 200 mg en induction intraveineuse, suivi de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Globalement, les réactions au site d'injection étaient légères et aucune n'était grave. Dans une étude clinique de Phase III sur la maladie de Crohn jusqu'à la semaine 48, la proportion de patients ayant rapporté une ou plusieurs réactions au site d'injection du guselkumab était de 7 % (1,3 % des injections) dans le groupe traité par 400 mg de guselkumab en induction sous-cutanée suivi de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et de 4,3 % (1,1 % des injections) dans le groupe guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée suivi de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. La plupart des réactions au site d'injection étaient légères et aucune n'était grave. Dans les études cliniques de Phase I et de Phase III sur la maladie de Crohn jusqu'à la semaine 48, la proportion de patients ayant rapporté une ou plusieurs réactions au site d'injection du guselkumab a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomarqueur. D'après les analyses des études contrôlées de Phase I et de Phase II menées auprès de patients atteints de psoriasis et du rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée d'étude de 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans les analyses contrôlées de Phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,7 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. 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 doivent tout de suite déclarer à la Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance. Site internet: [www.notifiactioneffetsindesirables.be](http://www.notifiactioneffetsindesirables.be). E-mail: [adr@afmps.be](mailto: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.quechut.be/pharmacovigilance](http://www.quechut.be/pharmacovigilance). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Tremfya 100 mg, solution injectable en seringue préremplie: EU/1171/234/001 1 seringue préremplie; EU/1171/234/004 2 seringues préremplies; Tremfya 100 mg, OnePress solution injectable en stylo prérempli: EU/1171/234/002 1 stylo prérempli; EU/1171/234/003 2 stylos préremplis; Tremfya 200 mg, PushPen solution injectable en stylo prérempli: EU/1171/234/011 1 stylo prérempli; Tremfya 200 mg, solution injectable en seringue préremplie: EU/1171/234/001 1 seringue préremplie; EU/1171/234/007 2 seringues préremplies; Tremfya 200 mg, solution injectable en stylo prérempli: EU/1171/234/008 1 stylo prérempli; EU/1171/234/009 2 stylos préremplis; Tremfya 200 mg, solution à diluer pour perfusion: EU/1171/234/005. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 02/05/2025 200 mg solution injectable en seringue préremplie et PushPen prérempli, 200 mg flacon et 24/07/2025 100 mg seringue préremplie, OnePress prérempli et PushPen prérempli. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.



## HEALING IS POSSIBLE WITH TREMFYA® 1-3

TREMFYA demonstrates that healing is possible with its proven endoscopy-driven outcomes in UC and CD<sup>1-3</sup>



CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis

guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. Dans les analyses contrôlées de Phase I et de Phase II jusqu'à la semaine 48 chez les patients atteints de la maladie de Crohn traités par induction intraveineuse suivie d'un schéma posologique d'entretien sous-cutané, environ 5 % (n = 30) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée d'étude allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % (n = 2) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,3 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans une analyse de Phase III jusqu'à la semaine 48 chez des patients atteints de la maladie de Crohn traités par induction sous-cutanée suivie d'un schéma posologique d'entretien sous-cutané, environ 9 % (n = 24) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients, 13 % (n = 3) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 1 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables 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 doivent tout de suite déclarer à la Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance. Site internet: [www.notifiactioneffetsindesirables.be](http://www.notifiactioneffetsindesirables.be). E-mail: [adr@afmps.be](mailto: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.quechut.be/pharmacovigilance](http://www.quechut.be/pharmacovigilance). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Tremfya 100 mg, solution injectable en seringue préremplie: EU/1171/234/001 1 seringue préremplie; EU/1171/234/004 2 seringues préremplies; Tremfya 100 mg, OnePress solution injectable en stylo prérempli: EU/1171/234/002 1 stylo prérempli; EU/1171/234/003 2 stylos préremplis; Tremfya 200 mg, PushPen solution injectable en stylo prérempli: EU/1171/234/011 1 stylo prérempli; Tremfya 200 mg, solution injectable en seringue préremplie: EU/1171/234/001 1 seringue préremplie; EU/1171/234/007 2 seringues préremplies; Tremfya 200 mg, solution injectable en stylo prérempli: EU/1171/234/008 1 stylo prérempli; EU/1171/234/009 2 stylos préremplis; Tremfya 200 mg, solution à diluer pour perfusion: EU/1171/234/005. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 02/05/2025 200 mg solution injectable en seringue préremplie et PushPen prérempli, 200 mg flacon et 24/07/2025 100 mg seringue préremplie, OnePress prérempli et PushPen prérempli. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Références: 1. TREMFYA® SmPC. 2. Panaciano et al. The Lancet, published online July 17, 2025 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00681-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00681-6). 3. Neurath F et al. Gut 2023; 72:2164-2183.

Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée par Johnson & Johnson.

Téléphone: 0800 93 377 (BE) - 800 29 504 (LU) • E-mail: [info\\_belux@its.jnj.com](mailto:info_belux@its.jnj.com) • Internet: [www.innovativemedicine.jnj.com/belgium/fr](http://www.innovativemedicine.jnj.com/belgium/fr)



# Le Carnet de Vaccination Électronique toujours plus pratique et efficace

Le Carnet de Vaccination Électronique (CVE) rencontre un véritable succès auprès des professionnels de santé et des citoyens. Et l'Agence eSanté met un point d'honneur à travailler en collaboration avec un panel de médecins représentatifs des vaccinateurs, à son amélioration continue afin d'optimiser le service digital rendu. Petit tour d'horizon des fonctionnalités qui ont récemment évolué...

C'est une réflexion menée conjointement avec des médecins vaccinateurs qui a permis de travailler sur l'ergonomie du CVE, favorisant une saisie au plus près de leur pratique avec, entre autres, un nombre de clics réduit.

## • Plus d'agilité dans l'enregistrement

Pour enregistrer un vaccin, le bouton «Saisie après vaccination» fait apparaître immédiatement le curseur dans le champ approprié. Il ne reste plus qu'à passer le datamatrix de la boîte devant le scanner. Les informations concernant le vaccin sont automatiquement renseignées. Et si plusieurs vaccins sont réalisés au cours de la même consultation, la saisie multiple se clôture par un enregistrement unique, favorisant l'économie de clics.

## • Une reprise de l'historique plus rapide

Retranscrire un historique vaccinal devient dynamique: Moins de champs sont à remplir et la recherche du vaccin se fait facilement par nom (par défaut, apparaît le vaccin commercialisé à l'époque de l'acte) ou via la maladie. De plus, cocher la case «rappel vaccinal» évite de devoir saisir un schéma de primo-vaccination complet.

*«Le carnet de vaccination électronique est un progrès significatif. Les parents peuvent consulter en ligne les vaccinations de leurs enfants, ce qui est très pratique car les carnets papier se perdent souvent, surtout lors des déménagements. Cependant, tous les médecins n'enregistrent pas encore les données. C'est pourquoi je conseille aux familles d'y prêter une attention particulière.»*



## • Un Profil santé plus intuitif

La barre de recherche permet de trouver instantanément, pour chaque patient, ses antécédents, ses traitements ayant un impact sur la vaccination... En effet, remplir précisément le profil santé du patient personnalise et affine son statut vaccinal.



Dr Serge Allard, président du comité de la Société luxembourgeoise de pédiatrie  
(Propos recueillis dans le Wort du 09/09/2025)

## • Un statut vaccinal encore plus clair

Un système de symboles graphiques colorés illustre le statut du patient. Fruit du Profil santé, et des recommandations du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses, il permet, en un coup d'œil, l'évaluation des échéances vaccinales.

Piquée d'innovation, l'équipe CVE de l'Agence eSanté, aime à recevoir les commentaires élogieux autant que les critiques constructives d'utilisateurs impliqués. ■

Pour en savoir plus



**AGENCE**  
**eSanté**  
**LUXEMBOURG**

Agence nationale  
des informations partagées  
dans le domaine de la santé



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

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

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

**Pour utiliser ces services en tant que professionnel de santé, il suffit d'activer votre compte eSanté** sur notre portail [www.es-ante.lu](http://www.es-ante.lu) ou en utilisant le code QR en bas.



EHA2025  
Congress 30<sup>th</sup>

# Le myélome multiple

## Un pronostic qui ne cesse de s'améliorer et la guérison en point de mire

Un 30<sup>e</sup> congrès de l'European Hematology Association riche en nouveautés dans les leucémies aiguës myéloblastiques, myéloïdes chroniques et lymphoïdes, les lymphomes folliculaires, les allogreffes, etc., dont certaines impressionnantes dans les syndromes myéloprolifératifs et le myélome multiple (MM). C'est à lui qu'est consacré ce compte rendu tant les innovations thérapeutiques se sont multipliées à un rythme soutenu ces dernières années avec des résultats spectaculaires comme ce taux de réponse de 100% obtenu avec un anticorps trispécifique chez des patients avec un myélome en rechute/réfractaire. En 2025, environ la moitié des patients (selon l'âge au diagnostic) sont encore en vie à 5 ans grâce aux thérapies ciblées ou cellulaires, soit une progression de 20% entre 1995 et 2020. Chez les patients multitraités et en rechute, 32% survivent sans progression à 5 ans en 2025 par une injection de cellules CAR-T anti-BCMA ciltacabtagene autoleucel. Un aperçu du potentiel considérable des anticorps bi et trispécifiques, d'un anti-CD38 et de l'intérêt de mesurer la maladie résiduelle dans la perspective d'une médecine individualisée qui trouve tout son sens face à l'hétérogénéité et la variabilité des réponses aux traitements.

Le myélome ou maladie de Kahler a une incidence de 1 à 2 cas pour 100 000 habitants par an. Cette hémopathie maligne rare représente environ 1% de tous les cancers et 10% des cancers hématologiques. Plusieurs formes existent (indolentes, multiples, non sécrétantes...), caractérisées par la présence à l'immunoelectrophorèse d'une paraprotéine produite par des plasmocytes monoclonaux et des signes cliniques multiples dont des douleurs liées à des lésions ostéolytiques. L'âge moyen du diagnostic se situe autour de 65-70 ans, mais environ

40% des patients ont moins de 65 ans lorsque la maladie est découverte. Le traitement non curatif s'est étoffé avec 3 véritables innovations, les anticorps monoclonaux anti-CD38 (*daratumumab*, *isatuximab*), une thérapie par cellules CAR-T (*ciltacabtagene autoleucel* et *idecabtagene vicleucel*) et des anticorps bi et trispécifiques qui s'ajoutent au traitement standard (inhibiteurs du protéasome, immunomodulateurs, corticoïdes) et à l'autogreffe de cellules souches pour les patients éligibles. Mais le meilleur est à venir avec un traitement curatif en dé-





veloppement sous la forme d'un vaccin thérapeutique de type ARN messager de BCMA (*B-Cell Maturation Antigen*) testé dans un modèle murin.

### D'un anticorps bispécifique...

Le talquetamab (Tal) est un anticorps bispécifique humanisé dirigé contre les récepteurs couplés aux protéines GPRC5D présents sur les cellules du MM et les récepteurs du cluster de différenciation 3 (CD3). Le cetrelimab (Cet) est un inhibiteur de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1). Les deux ont été associés dans l'étude<sup>2</sup> TRIMM-3 d'une durée de 10 mois, qui a inclus 44 patients avec un MM en rechute/réfractaire (RR) dont 82% étaient réfractaires au SOC et 70% avaient reçu un anti-BCMA. Le taux de réponse globale (ORR) est de 70%, dont  $\geq 66\%$  de VGPR (*Very Good Partial Response*). Les taux de DOR (*Delay of Overall Response*) et PFS à 6 mois sont respectivement de 93% et 72%. Chez les patients déjà traités par un anti-CD3 (mFU 7,8 mois, 95% déjà traités), le taux d'ORR atteint 68% ( $\geq 63\%$  de VGPR). Les taux de DOR et PFS à 6 mois sont respectivement de 92% et 65%. Les effets secondaires sont de grades 1/2 avec 61% de CRS. Cette étude proof-of-concept montre une réponse durable et importante avec l'association Tal + Cet chez des patients avec un RRMM. Cette réponse est similaire à celle obtenue avec le Tal + daratumumab, mais supérieure au Tal en monothérapie qui n'est efficace qu'à court terme. Pour les auteurs, ces données doivent inciter à utiliser un anti-PD-1 et le Tal dont le mécanisme d'action permet de surmonter les mécanismes de résistance intrinsèque.

### ...à un anticorps trispécifique

Considérant qu'un anticorps bispécifique est plus efficace qu'une monothérapie, il était logique d'en déduire qu'un anticorps trispécifique ferait encore mieux. Le JNJ-5322 est cet anticorps trispécifique présentant une forte affinité pour BCMA, GPRC5D et une faible affinité pour le récepteur CD3. Il a été évalué<sup>3</sup> à

doses croissantes chez 147 patients (âge médian : 64 ans, 31% à haut risque) avec un RRMM, tous prétraités par inhibiteurs du protéasome/immunomodulateurs/anti-CD38. Un traitement par anti-BCMA/GPRC5D avait été instauré chez 23% des patients. Le suivi médian est de 8,2 mois.

Dans l'ensemble de la population, l'ORR est de 86% ( $\geq 75\%$  de VGPR) à la dose recommandée de 100 mg toutes les 4 semaines ( $n = 36$ ) et 73% ( $\geq 66\%$  de VGPR) aux doses de 50 mg à 300 mg ( $n = 124$ ).

- Chez les patients naïfs d'anti-BCMA/GPRC5D, l'ORR est de 100% à la dose recommandée avec un taux de réponses complètes (CR)/soutenues de 70,4%.
- Chez les patients exposés aux anti-BCMA/GPRC5D, l'ORR est de 55% avec un taux de RC/soutenues de 30% (doses de 50 mg à 300 mg).

La PFS à 12 mois est de 95%. Dans l'ensemble, 99% des patients ont présenté au moins un effet secondaire, le plus souvent un CRS (59%) de grade 1 (45%) et 2 (14%), mais aussi une neutropénie (48%). Ces toutes premières données montrent un ORR de 100% avec un anticorps trispécifique de nouvelle génération à double antigène, chez des patients naïfs d'anti-BCMA/GPRC5D à la dose recommandée de 100 mg. La tolérance semble meilleure en termes d'incidence et de sévérité par rapport à un anticorps bispécifique anti-GPRC5D. Par rapport aux cellules CAR-T, les ORR sont similaires, mais le traitement est prêt à l'emploi.

### Et en cas de rechute?

Dans le myélome, la mesure de la maladie résiduelle minimale (MRD) est primordiale du fait qu'une réapparition précède la progression biochimique et clinique. Mais on ignore si une intervention précoce peut rétablir la négativité de la MRD, prévenir la rechute clinique et améliorer le pronostic. C'est le sujet de l'étude PREDATOR –MRD4 qui a évalué sur 24 mois, le daratumumab (DAR), un

anti-CD38, chez des patients traités, avec un MM en rémission (MRD négative), mais qui voient la MRD se positiver sans progression clinique. Sur les 54 patients inclus, 29 ont une MRD+ dans un délai médian de 11,3 mois. Avec un suivi médian de 17,9 mois, l'EFS (Event Free Survival) n'a pas été atteinte sous DAR vs 9,5 mois dans le bras d'observation (HR = 0,20,  $p = 0,0097$ ).

Après 2 cycles de traitement, 7/12 patients ont une MRD négative. Au fur et à mesure des cycles, plus de patients ont une MRD négative. Des effets indésirables de grade 1-2 sont survenus chez 8 patients sous DAR (67% vs 25%) avec parmi les plus fréquents, des infections (58% vs 16%) et la douleur (33% vs 8%). Une intervention précoce par le DAR chez les patients atteints de MM présentant une rechute de la MRD retarde la progression clinique et peut rétablir la négativité de la MRD chez une proportion significative de patients.

### D'une maladie chronique à une guérison

L'arrivée de nouvelles thérapies a permis d'améliorer spectaculairement le pronostic des patients avec un MM ou un RRMM au point d'en faire quasiment une maladie chronique chez certains patients seulement, car les réponses restent hétérogènes et variables d'un patient à l'autre. La mesure de la MRD devient primordiale dans ce contexte pour aider à la décision thérapeutique de poursuivre ou arrêter le traitement. Et tout cela dans l'attente d'un vaccin thérapeutique synonyme de guérison qui se profile à l'horizon. Gageons qu'il devrait être disponible dans les 5 ans au vu du dynamisme de la recherche fondamentale et clinique dans le myélome. ■

#### Références:

1. Feremans W, Caudron M, Bieva C. A case of gamma 3 heavy chain disease with vacuolated plasma cells: a clinical, immunological, and ultrastructural study. *J Clin Pathol*. 1979 Apr;32(4):334-43.
2. Perrot A, et al. EHA 2025;#S200
3. Popat R, et al. EHA 2025;#S100
4. Jamrozjak K, et al. EHA 2025;#S204



# Durvalumab après radiochimiothérapie chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules de stade limité

L'essai de phase III ADRIATIC a montré que le durvalumab en consolidation améliore significativement la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) chez les patients atteints de CBPC de stade limité et sans progression après radiochimiothérapie concomitante. Pour explorer les implications cliniques de ces résultats, nous avons interrogé le Professeur Sebahat Oçak (CHU UCLouvain Namur, Site Godinne) sur leur impact potentiel dans la pratique quotidienne.

**Le durvalumab en adjuvant améliore significativement la SG et la SSP chez les patients atteints de CPPC localisé après une chimioradiothérapie définitive concomitante.**

Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) est une tumeur agressive représentant environ 15 % des cancers pulmonaires.

Chez les patients atteints de CPPC de stade limité, le traitement standard est une radiochimiothérapie concomitante (avec une chimiothérapie à base de platine et étoposide), mais la plupart rechutent dans les deux ans.

Le durvalumab, un anticorps monoclonal ciblant le ligand 1 de la mort pro-

grammée (PD-L1) et renforçant les réponses anti-tumorales médiées par les lymphocytes T, a déjà démontré des bénéfices significatifs de survie chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III après radiochimiothérapie, ainsi que dans le CPPC de stade avancé en association avec une chimiothérapie à base de platine et d'étoposide.<sup>1,2</sup>

Ces données ont motivé l'évaluation du durvalumab dans l'essai clinique de phase III ADRIATIC, seul ou en associa-





tion avec le trémélimumab (anticorps monoclonal ciblant le CTLA-4), comme traitement de consolidation chez des patients atteints de CPPC de stade localisé sans progression tumorale après une radiochimiothérapie standard à base de platine.<sup>3</sup>

## Conception de l'étude

ADRIATIC est un essai clinique de phase III, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, multicentrique. Les patients éligibles étaient âgés de plus de 18 ans, avaient un CPPC de stade limité confirmé (stade I-III), aucune progression tumorale après une radiochimiothérapie concomitante, et un indice de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 0 ou 1.

Les patients ont reçu soit le durvalumab (1500 mg), soit le durvalumab (1500 mg) plus le trémélimumab (75 mg, quatre doses seulement), soit un placebo, toutes les quatre semaines pendant une durée maximale de 24 mois.

La randomisation était stratifiée selon le stade de la maladie et l'utilisation

d'une irradiation crânienne prophylactique.

Les résultats de la première analyse intérimaire planifiée pour les deux critères principaux de survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) avec le durvalumab vs placebo sont présentés; les résultats concernant le groupe durvalumab-trémélimumab n'ont pas encore été dévoilés.

D'autres critères secondaires incluaient la réponse objective, la SSP à 18 et 24 mois, la SG à 24 et 36 mois, et le profil de tolérance.<sup>3</sup>

## Résultats

Au total, 730 patients éligibles (âge médian = 62 ans) ont été randomisés dans les groupes durvalumab (N = 264), durvalumab-trémélimumab (N = 200) ou placebo (N = 266). L'analyse actuelle porte sur 530 patients des bras durvalumab et placebo.

La population de patients était généralement représentative de la population plus large de CPPC de stade limité, la majorité étant d'anciens (68,5%) ou d'actuels fumeurs (22,3%).

La plupart avaient une maladie de stade III (87,4%) et ont reçu une radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine (66,2%) ou de carboplatine (33,8%).

Le suivi médian pour la SG était de 37,2 mois pour les deux groupes durvalumab et placebo. Le durvalumab a significativement amélioré la SG médiane (55,9 mois vs 33,4 mois, HR [98,321% IC]: 0,73 [0,54-0,98], p = 0,01) et la SSP (16,6 mois vs 9,2 mois, HR [97,195% IC]: 0,76 [0,59-0,98], p = 0,02) comparé au placebo.

À l'inclusion, 175 patients sous durvalumab et 169 sous placebo avaient une maladie mesurable et pouvaient être évalués pour la réponse au cours de l'essai. Le taux de réponse objective

était de 30,3% avec le durvalumab vs 32,0% avec le placebo.

Parmi les patients ayant répondu au traitement, la durée médiane de la réponse était de 33,0 mois avec le durvalumab contre 27,7 mois avec le placebo (33,0 mois vs 27,7 mois).

Des effets indésirables, tous grades confondus, qu'ils soient attribués ou non au traitement de l'étude ou au placebo, ont été signalés chez 94,3% des patients sous durvalumab et 88,3% de ceux sous placebo. Les événements de grade 3-4 étaient similaires entre les deux groupes (24,4% vs 24,2%, respectivement).

Les effets indésirables liés au traitement étaient plus fréquents avec le durvalumab comparativement au placebo (67,2% vs 48,7%), et ont entraîné un taux d'arrêt de traitement plus élevé (11,5% vs 5,7%).

Des décès liés à des effets indésirables sont survenus chez 7 patients (2,7%) sous durvalumab et 5 (1,9%) sous placebo. Deux de ces patients (0,8%) sous durvalumab ont eu un effet indésirable jugé possiblement lié au traitement par l'investigateur.<sup>3</sup>

## Conclusion

L'essai ADRIATIC a démontré que le durvalumab en adjuvant améliore significativement la SG et la SSP chez les patients atteints de CPPC de stade limité après radiochimiothérapie concomitante à visée curative.<sup>3</sup> ■

## Références

1. Spigel DR, et al. J Clin Oncol 2022 ;40(12):1301-11.
2. Paz-Ares L, et al. Lancet 2019 ;394(10212):1929-39.
3. Cheng Y, et al. N Engl J Med 2024 ;391(14):1313-27.



**Quel est le traitement standard pour les patients atteints de CPPC de stade limité et quels besoins médicaux non satisfaits persistent?**

L'identification précoce du CPPC est difficile en raison de son agressivité et de l'absence de programmes de dépistage adaptés. La maladie est souvent métastatique avant l'apparition de symptômes ou n'est pas détectée à temps par l'imagerie standard (scanner thoracique faible dose), aboutissant à deux tiers de diagnostics à un stade métastatique. Les patients encore à un stade limité sont le plus souvent diagnostiqués au stade IIB à IIIC, où le standard de soins est la radiochimiothérapie concomitante, comprenant quatre cycles de chimiothérapie par platine et étoposide avec une radiothérapie thoracique idéalement initiée en même temps que le premier cycle, au plus tard lors du deuxième de chimiothérapie. Même si ces patients répondent fréquemment bien au traitement initialement, la rechute dans les deux ans reste très fréquente. La SG médiane va de 20 à 30 mois, avec un taux de survie sans événement à cinq ans d'environ 30%, resté inchangé depuis des décennies. Les résultats marquants de l'essai ADRIATIC ont donc conduit à une intégration rapide du durvalumab en consolidation dans la pratique.

**À votre avis, quels sont les résultats majeurs de l'essai ADRIATIC?**

L'étude ADRIATIC a montré un bénéfice statistiquement significatif du durvalumab tant en SSP qu'en SG, avec une différence impressionnante de près de deux ans sur la SG médiane, un bénéfice jamais observé auparavant dans le CPPC. À trois ans, le taux de SG était de 57% contre 48%, dépassant les attentes car le bénéfice des inhibiteurs de PD-(L)1 était limité dans le CPPC étendu. Ces bénéfices ont été observés dans quasiment tous les sous-groupes prédéfinis.<sup>3</sup>

**Que pouvez-vous dire du profil de tolérance du durvalumab?**

Globalement, le profil de sécurité du durvalumab dans ADRIATIC était cohérent avec les résultats antérieurs, notamment ceux de l'étude PACIFIC (durvalumab consolidation après CRT dans le CPNPC). Des taux plus élevés de pneumopathie ont été observés sous durvalumab comparativement au placebo, comme attendu sur la base de l'expérience dans le CPNPC où les pneumopathies radio-induites et les pneumopathies d'origine immunitaire sont des risques connus. La pneumopathie est typiquement gérable par corticothérapie et interruption temporaire ou définitive du traitement.

**Selon vous, quel est le moment optimal pour débuter l'immunothérapie après la radiochimiothérapie, ainsi que l'IPC (irradiation prophylactique crânienne)?**

Après la radiochimiothérapie, la récupération est souvent difficile dans le CPPC de stade limité à cause de l'agressivité de la maladie, le statut de performance ECOG médiocre à l'inclusion, le peu de temps pour les soins de support, et la fréquente association à des comorbidités liées au tabac (BPCO, maladies cardiovasculaires). L'immunothérapie doit débuter endéans les six semaines, idéalement les deux semaines qui suivent la radiochimiothérapie, puisque l'initiation précoce a été associée

à de meilleurs résultats dans ADRIATIC et PACIFIC, même si certains biais subsistent. En pratique, on débute l'immunothérapie de consolidation «dès que possible». J'essaie personnellement de l'initier endéans les deux semaines qui suivent la fin de la radiochimiothérapie, mais ce n'est pas toujours possible. Il faut considérer l'état général du patient et les séquelles éventuelles de la radiochimiothérapie, dans la lignée de l'étude ADRIATIC (patients inclusibles si absence d'effets indésirables résiduels de grade >2).

La radiothérapie panencéphalique prophylactique (RPP) est une option chez les patients qui répondent au traitement initial sur base d'essais cliniques ayant suggéré dans le passé une réduction du risque de métastases cérébrales et une amélioration de la survie avec ce traitement. Toutefois, ces essais n'intégraient pas d'IRM cérébrale ou de TEP obligatoire, laissant planer un doute sur le caractère non métastatique au moment de l'analyse. Les inquiétudes sur la neurotoxicité et l'essor de l'immunothérapie remettent en question l'intérêt de la RPP. Ainsi, je ne recommande pas la RPP dans ce contexte. Plus de la moitié des patients dans ADRIATIC ont cependant reçu une RPP sans incidence sur les résultats ; le bénéfice du durvalumab était observé que la RPP ait été administrée ou non. Pour moi, la RPP n'impacte donc pas l'administration du durvalumab, sa toxicité survenant plus tard et n'influençant pas le début du traitement.

**Quelle attitude thérapeutique privilégier en cas de rechute après le schéma ADRIATIC?**

Il n'existe actuellement pas de référence fondée sur les preuves pour traiter les rechutes post-durvalumab en consolidation; les décisions thérapeutiques reposent principalement sur le délai de rechute après la fin de l'immunothérapie et de la radiochimiothérapie. Cependant, il me paraît primordial de privilégier l'inclusion dans un essai clinique vu le besoin critique en traitements plus efficaces pour ce sous-groupe. ■

Pr Sebahat Oçak  
(CHU UCLouvain Namur, Site Godinne)



# SEA BEYOND

Discover **new posSEAbilities** with  
IMFINZI® in early-stage lung cancer<sup>1</sup>



## NSCLC

Resectable

Unresectable



**AEGEAN<sup>2</sup>**

**NOW REIMBURSED**

**PACIFIC<sup>3</sup>**

## SCLC

Limited stage

Extensive stage



**ADRIATIC<sup>4</sup>**

**NOW REIMBURSED**

**CASPIAN<sup>5</sup>**

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, Fajr-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.



Prix ex-usine TVA excl.		Remboursé
500 mg/10 ml	€ 2.487,69	100%
120 mg/2,4 ml	€ 597,05	





# Mutations IDH: l'indispensable ciblage

Nous avons déjà abordé dans nos colonnes l'importance de la mutation IDH et son rôle dans la carcinogenèse. Focus cette fois sur trois types de cancer - les leucémies myéloïdes aiguës, les cholangiocarcinomes et les gliomes - ainsi que sur la place de deux inhibiteurs mIDH1/2, l'ivosidénib et le vorasidénib.

Pour l'occasion, c'est un panel d'orateurs de premier plan qui était réuni autour du Dr Guy Berchem, à l'invitation des laboratoires Servier, à savoir le Dr Koen Theunissen (Jessa Hospital, Hasselt), le Pr Anne Demols (HUB), le Dr Mehdi Touat (La Pitié-Salpêtrière, Paris).



## Les acquis dans la LMA mIDH1

d'après la présentation du Dr Koen Theunissen

Du concret d'emblée avec le cas clinique de leucémie myéloïde aiguë (LMA) présenté par le Dr Koen Theunissen pour illustrer l'importance d'une mise au point diagnostique complète

«Aujourd'hui, après 15 cycles, ma patiente est toujours sous traitement par IVO+AZA, en rémission complète et avec une bonne qualité de vie.»

**Dr Theunissen**

avant de prendre une décision thérapeutique.

En 2025, le profil moléculaire constitue un élément déterminant, permettant d'opter pour des traitements ciblés, et de viser de meilleurs résultats en termes de survie. Seule l'analyse moléculaire permet en effet de mettre en évidence des mutations cibles.

### Thérapies ciblées et amélioration de la survie

L'impact d'une thérapie ciblée sur la survie globale de la leucémie myéloïde aiguë avec une mutation IDH1 est largement illustré par l'étude de suivi à long terme AGILE<sup>1</sup>, qui a évalué le bénéfice clinique de l'association ivosidénib + azacitidine avec une survie globale de 29,3 mois et une réduction de 58% du risque de décès chez les patients traités par ivosidénib + azacitidine (IVO+AZA), par rapport aux

patients sous placebo + azacitidine (PBO+AZA) (7,9 mois; IC 95% 0.27–0.65,  $p < 0.0001$ ).

Dans l'étude AGILE, l'augmentation du nombre absolu de neutrophiles était observée dès le premier cycle de traitement, et le délai moyen avant rémission complète était de 4,3 mois dans le groupe IVO+AZA.

Cette observation concordait avec le pourcentage de patients présentant des infections de tout grade, qui était de 28% dans le groupe IVO+AZA, contre 49% dans le groupe PBO+AZA.

### Rémissions complètes durables et qualité de vie

L'étude AGILE a également montré une amélioration hautement significative du pourcentage de rémissions complètes durables et de rémissions complètes avec récupération hématologique

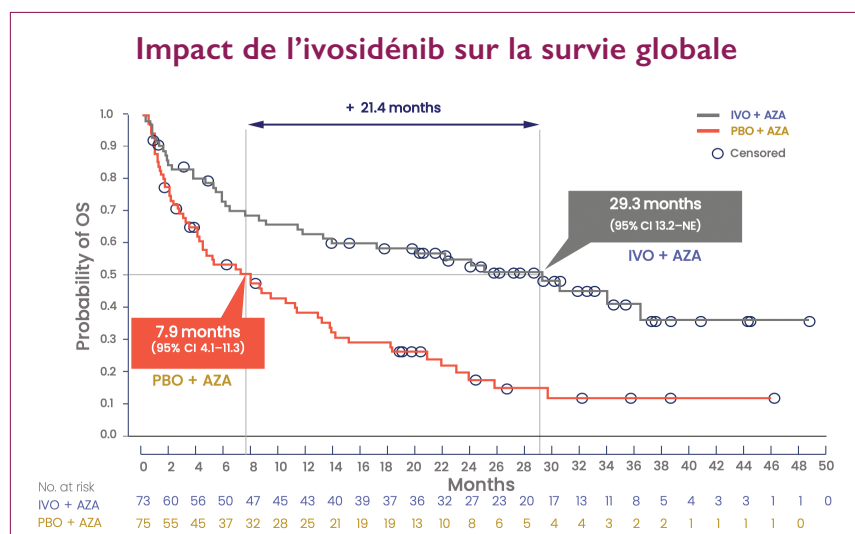
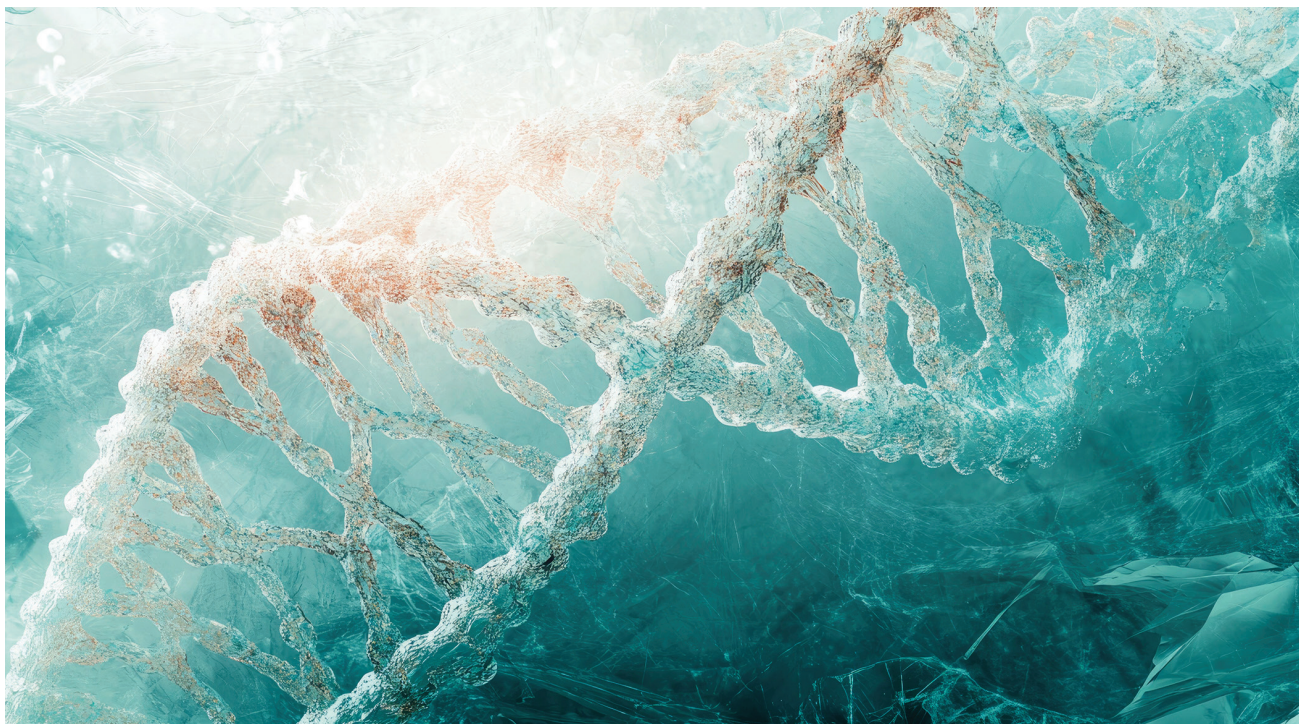


Figure adaptée d'après De Botton et al. (2023).





partielle chez les patients traités par IVO+AZA, mais aussi une réelle efficacité sur les autres paramètres hématologiques.

Ainsi, les données présentées à l'ASCO 2023 montrent une amélioration significative et durable du pourcentage de patients indépendants des transfusions sanguines et plaquettaires chez des patients initialement dépendants, avec 54% de patients indépendants des transfusions sanguines ou plaquettaires après un suivi médian de 28,6 mois sous IVO+AZA, contre 17% sous PBO+AZA ( $p=0,00041$ ). Cela contribue aussi à une amélioration de la qualité de vie globale.

Enfin, l'ivosidénib s'avère bien toléré, avec comme effets indésirables spécifiques à mentionner le syndrome de différenciation et un possible allongement du QTc, tous deux gérables en pratique clinique<sup>2</sup>.

Ce qui s'illustre par la conclusion du cas clinique présenté par le Dr Koen Theunissen: «Aujourd'hui, après 15 cycles, ma patiente est toujours sous traitement par IVO+AZA, en rémission complète et avec une bonne qualité de vie.»



## Cholangiocarcinome: état des lieux 2025

*d'après la présentation  
du Pr Anne Demols*

Les cholangiocarcinomes (CCA) représentent le deuxième type de cancer hépatique en termes de fréquence, représentant 10 à 15% de tous les cancers primitifs du foie<sup>3</sup>.

Leur incidence est en hausse à l'échelle mondiale, et la survie à 5 ans n'est que de 7-20%<sup>4</sup>, avec une survie globale moyenne inférieure à 12 mois en cas de maladie avancée<sup>5</sup>.

### Profilage moléculaire essentiel

Les recommandations de l'ESMO relatives au bilan diagnostique ont fait

l'objet d'une mise à jour intermédiaire tout récemment<sup>6</sup>, intégrant le profilage moléculaire. Objectif ici également: pouvoir proposer au patient un traitement ciblé, sachant que selon une étude récente<sup>7</sup>, 45% des patients atteints de CCA présentent des altérations géniques potentiellement actionnables.

Parmi ces altérations, les mutations IDH1 et les fusions FGFR2 sont les plus fréquentes<sup>8,9</sup>.

Actuellement, la chimiothérapie associée à l'immunothérapie constitue le traitement de référence en première ligne dans le CCA avancé.

En seconde ligne, dans le cas des mutations IDH1, l'ivosidénib trouve sa place et est approuvé dans cette indication par la FDA et l'EMA, sur la base notamment de l'étude ClarIDHy<sup>10</sup>, une étude de phase 3 multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a porté sur des patients atteints d'un CCA avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 ayant progressé après un traitement antérieur.

## Longs répondeurs: survie sans progression

### PFS rates for patients receiving ivosidenib ≥1 year (n=26)

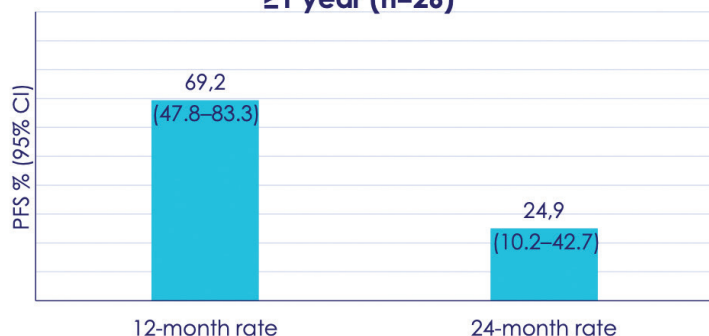


Figure adaptée d'après Abou-Alfa et al., 2023.

## Efficacité de l'ivosidénib.

Dans l'étude ClarIDHy, l'ivosidénib a quasiment doublé la survie sans progression par rapport au placebo, réduisant le risque de progression de décès de 63% (IC 95% 0,25- 0,54;  $p < 0,0001$ ), au point qu'un cross-over du placebo à l'ivosidénib a été autorisé pour des raisons éthiques pour les patients présentant une progression de la maladie à l'imagerie.

Au total, grâce à l'ivosidénib, un contrôle de la maladie a pu être obtenu chez plus de la moitié des patients<sup>11</sup>.

En outre, lorsque l'on s'intéresse aux «longs répondeurs», les patients traités par ivosidénib pendant plus d'un an, on constate que 68,2% des patients ne présentaient pas de progression après une année, et que 92% des patients traités étaient toujours en vie à 2 ans, avec une proportion plus élevée de réductions tumorales<sup>12</sup>.

En termes de sécurité, l'étude a également montré que l'ivosidénib a un profil de sécurité favorable et une bonne tolérance, gage d'une qualité de vie maintenue.



## Gliome: l'étude INDIGO change la donne

d'après la présentation  
du Dr Mehdi Touat

Il existe un autre groupe tumoral où ces nouvelles stratégies suscitent un grand intérêt, mais cette fois en intra-encéphalique: les gliomes de bas grade, dont 80% présentent des mutations IDH1/2. Zoom sur le vorasidénib, traitement

Dans l'étude ClarIDHy,  
l'ivosidénib a quasiment  
doublé la survie  
sans progression par  
rapport au placebo.

ciblé franchissant la barrière hémato-encéphalique.

L'approche thérapeutique des gliomes de grade 2 avec une mutation IDH1/2 reste un délicat équilibre entre contrôle de la maladie et qualité de vie. Leur présentation clinique classique, vers l'âge de 25-45 ans, est une épilepsie, traitée par antiépileptiques.

Les gliomes IDH-mutants progressent en effet lentement vers des formes tumorales agressives.

Et jusqu'il y a peu, l'approche thérapeutique combinait une résection maximale tolérable, suivie d'une approche attentive, avec décision de chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie selon l'évolution et le risque. Choix souvent cornélien entre bénéfices à court terme et à long terme, ou pour le formuler autrement entre risques à long terme et impact sur la qualité de vie.

## De la mutation au traitement: la révolution est en marche

Les mutations IDH1/2 entraînent la production de D-2 hydroxyglutarate (D2HG), qui contribue au développement de gliomes IDH-mutants, caractérisés par des aberrations épigénétiques, des anomalies du métabolisme cellulaire et une oncogenèse. D'où l'idée d'utiliser des inhibiteurs de l'IDH1/2 pour bloquer ce processus<sup>13,14</sup>.

Des études précoces menées avec l'ivosidénib (anti-IDH1) et le vorasidénib (anti-IDH1/2) ont montré un bon profil de sécurité et un effet suppresseur sur le D2HG. Le vorasidénib, en particulier, s'avère particulièrement intéressant grâce à son excellente pénétration hémato-encéphalique, avec un ratio encéphale/plasma de 1,59<sup>15,16</sup>.

Les résultats avec l'ivosidénib et le vorasidénib ont montré une efficacité surtout sur les formes non transformées, avec une stabilisation tumorale de longue durée.



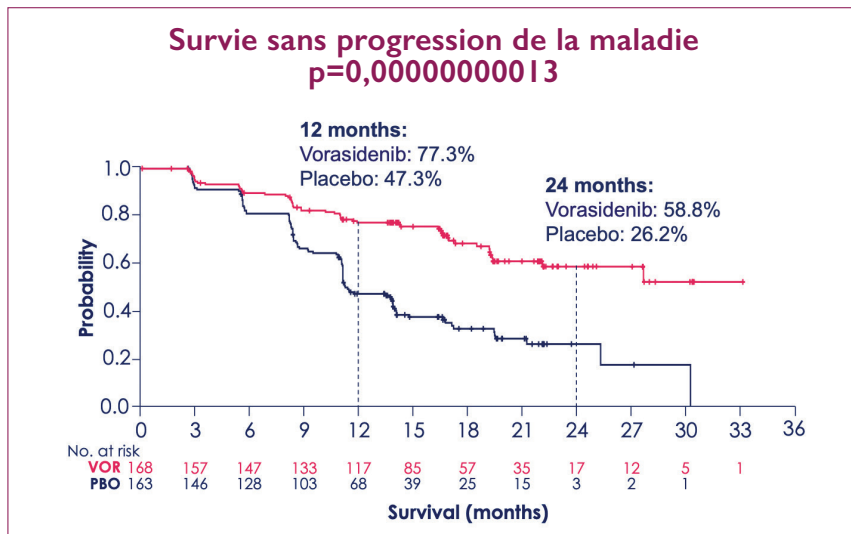


Figure adaptée d'après Mellinghoff I et al, SNO 2024.

L'étude en double aveugle de phase 3 INDIGO a ensuite réellement bouleversé la donne en montrant un impact significatif du vorasidénib sur la survie sans progression et un effet majeur sur le contrôle de l'épilepsie<sup>17</sup>. Ces résultats ont amené à intégrer ces résultats

dans la stratégie de prise en charge des gliomes IDH1/2 de grade 2 nouvellement diagnostiqués.

Aux États-Unis le vorasidénib est approuvé par la FDA pour les patients atteints d'un gliome de grade 2. À

l'heure où nous mettons sous presse, après l'avis favorable du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) sur la base de la démonstration d'une amélioration significative de la survie sans progression, avec un profil de sécurité favorable dans l'étude de phase 3 INDIGO (NCT04164901)<sup>18</sup>, le Voranigo® (vorasidenib) a obtenu son autorisation de mise sur le marché de la Commission européenne.

Voranigo® (vorasidenib) est donc la première et seule thérapie ciblée approuvée en Europe pour les gliomes diffus de grade 2 avec mutation IDH, ce qui constitue une avancée significative dans le traitement de cette forme rare et incurable de tumeur cérébrale, pour laquelle aucune thérapie ciblée n'a été disponible depuis près de 25 ans. ■

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

## Testing moléculaire rapide: essentiel

Au Luxembourg, le testing IDH est effectué par le Laboratoire National de Santé (LNS), qui était représenté lors de cette réunion par Katharina Leonards, Dr Sc., et Daniel Stieber, Dr Sc. Les informations sur la prescription sont disponibles en téléchargement sur le site LNS.LU

### L'ivosidénib en pratique au Luxembourg

L'ivosidénib est:

- approuvé par l'EMA dans l'indication de la LMA IDH1m;
- approuvé par l'EMA dans l'indication du CCA IDH1m;
- remboursé au Luxembourg tant dans la LMA que dans le CCA.

Le vorasidénib est:

- approuvé par l'EMA dans l'indication

de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat;



«Un testing moléculaire rapide de l'IDH1 est essentiel. Tester et attendre avant de prendre une première décision thérapeutique.»

**Dr Guy Berchem**



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

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

**Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémitricrique, hémihydraté). *Excipient à effet notoire* Chaque comprimé pelliculé contient du lactose monohydraté, équivalent à 0,60 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

**Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé** Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémitricrique, hémihydraté). *Excipient à effet notoire* Chaque comprimé pelliculé contient du lactose monohydraté, équivalent à 2,39 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé

**Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé** Comprimé blanc à blanc cassé, rond, de 6 mm de diamètre, portant l'inscription « 10 » sur une face.

**Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé** Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, d'une longueur de 14,8 mm et d'une largeur de 6,3 mm, portant l'inscription « 40 » sur une face.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Voranigo en monothérapie est indiqué pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat (voir rubrique 5.1).

**Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux. Avant de prendre Voranigo, les patients doivent avoir une confirmation qu'ils sont porteurs d'une mutation de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) R132 ou de l'isocitrate déshydrogénase-2 (IDH2) R172 à l'aide d'un test de diagnostic approprié. La présence d'une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 doit être évaluée à l'aide d'un test de diagnostic in vitro (DIV) portant le marquage CE et correspondant à l'usage prévu. Si le DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, la présence d'une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 doit être évaluée à l'aide d'un autre test validé.

**Posologie** La dose recommandée de Voranigo chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 40 mg une fois par jour pour les patients ayant un poids corporel d'au moins 40 kg. Aucune recommandation de dose ne peut être proposée pour les patients ayant un poids corporel de moins de 40 kg en raison du manque de données cliniques dans cette population. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

*Qubli ou retard de la prise du traitement* Si une dose est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, elle doit être prise dès que possible dans les 6 heures suivant la dose oubliée. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle prévue. Si une dose a été oubliée depuis plus de 6 heures, elle doit être sautée et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle prévue. Si une dose est vomie, aucun comprimé ne doit être pris en remplacement. Les comprimés doivent être pris comme d'habitude le jour suivant.

**Précautions à prendre avant l'administration et la surveillance** L'hémogramme complet et la biochimie sanguine, y compris les taux d'enzymes hépatiques, doivent être évalués avant de débiter le traitement, toutes les deux semaines pendant les 2 premiers mois, puis une fois par mois pendant les 2 premières années de traitement, et si cliniquement indiqué par la suite. Une surveillance plus fréquente et continue pourrait être nécessaire chez certains patients (voir rubrique 4.4).

**Modification de la dose en cas d'effets indésirables** Une interruption ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance de chaque patient.

Tableau 1 : Niveaux de réductions de dose recommandés.

Niveau de dose	Dose et schéma posologique	Nombre et dosage des comprimés
Dose initiale	40 mg une fois par jour	Un comprimé de 40 mg / une fois par jour
Première réduction de dose	20 mg une fois par jour	Deux comprimés de 10 mg / une fois par jour
Seconde réduction de dose	10 mg une fois par jour	Un comprimé de 10 mg / une fois par jour

Tableau 2 : Modifications de dose recommandées pour Voranigo et prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité <sup>a</sup>	Prise en charge et ajustements posologiques
Hépatotoxicité (Augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT) (voir rubrique 4.4)	Grade 1 Augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT > LSN jusqu'à 3 x LSN sans augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN	Continuer Voranigo à la même dose. Surveiller les taux d'enzymes hépatiques chaque semaine jusqu'à retour à un grade < 1.
	Grade 2 Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 x LSN sans augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN	<b>Première occurrence :</b> Interrompre Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial. <ul style="list-style-type: none"><li>Si rétablissement dans les 28 jours, reprendre Voranigo à la même dose.</li><li>Si rétablissement après 28 jours, reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1).</li></ul> <b>Récurrence :</b> Interrompre Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial, puis reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1).
	Grade 3 Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à 20 x LSN sans augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN	<b>Première occurrence :</b> Interrompre Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial. <ul style="list-style-type: none"><li>Si rétablissement dans les 28 jours, reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1).</li><li>Si pas de rétablissement dans les 28 jours, arrêter définitivement Voranigo.</li></ul> <b>Récurrence :</b> Arrêter définitivement Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial.
	Grade 2 ou 3 Tout taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 20 x LSN avec augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN en l'absence d'explication alternative claire. <sup>b</sup>	Arrêter définitivement Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial.
	Grade 4 Tout taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 x LSN	Arrêter définitivement Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial.
Autres effets indésirables	Grade 3	<b>Première occurrence :</b> Interrompre Voranigo jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial. <ul style="list-style-type: none"><li>Reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1).</li></ul> <b>Récurrence :</b> Arrêter définitivement Voranigo.
	Grade 4	Arrêter définitivement Voranigo.

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; LSN = limite supérieure à la normale <sup>a</sup> Effets indésirables classés selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables de l'Institut National du Cancer (CTCAE du NCI) version 5.0. <sup>b</sup> Si une autre étiologie est identifiée, envisager de reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1) après le retour à un grade 1 ou au niveau initial.

**Populations particulières** *Patients âgés* Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale* Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] > 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La pharmacocinétique du vorasidenib et du métabolite AGI-69460 n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un DFGe ≤ 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Le vorasidenib ne doit pas être administré aux patients présentant un DFGe ≤ 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Insuffisance hépatique* Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du vorasidenib et d'AGI-69460 n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Le vorasidenib doit être administré avec précaution aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère et cette population de patients doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Population pédiatrique* Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans (voir rubrique 5.1).

**Mode d'administration** Voranigo est destiné à un usage oral. Les comprimés doivent être pris une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour. Les patients ne doivent pas manger au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de Voranigo (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau et ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés car aucune donnée n'est disponible pour confirmer que le médicament présente la même biodisponibilité lorsque les comprimés sont manipulés.

**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** Les effets indésirables les plus fréquents, incluant des anomalies biologiques, ont été une augmentation des taux d'ALAT (59,3 %), d'ASAT (45,5 %), de GGT (37,7 %), de la fatigue (36,5 %) et des diarrhées (24,6 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été une augmentation des taux d'ALAT (9,6 %), d'ASAT (4,2 %) et de GGT (3,0 %). Des effets indésirables graves d'augmentation du taux d'ALAT sont survenus chez 0,6 % des patients ayant reçu Voranigo. Un arrêt définitif du vorasidenib en raison d'une augmentation du taux d'ALAT de grade ≥ 3 a été rapporté chez 3,0 % des patients. Des interruptions de traitement en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 18,6 % des patients traités par vorasidenib. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité une interruption de traitement ont été une augmentation des taux d'ALAT (14,4 %) et d'ASAT (6,0 %). Des réductions de la dose du vorasidenib en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 9,6 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant nécessité une réduction de la dose a été une augmentation du taux d'ALAT (7,8 %).

**Liste des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par vorasidenib sont listés ci-dessous, par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (entre ≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (entre ≥ 1/1 000 et < 1/100), rare (entre ≥ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Effets indésirables rapportés chez les patients traités par vorasidenib dans le cadre de l'étude INDIGO (étude AG881-C-004) (N = 167) : *Affections hématologiques et du système lymphatique* : Très fréquent : Numération plaquettaire diminuée<sup>c</sup> *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Fréquent : Hyperglycémie, Appétit diminué, Hypophosphatémie *Affections du système nerveux* : Très fréquent : Sensation vertigineuse *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Fréquent : Dyspnée *Affections gastro-intestinales* : Très fréquent : Diarrhée, Douleur abdominale; Fréquent : Reflux gastro-œsophagien *Affections hépatobiliaires* : Très fréquent : Alanine aminotransférase augmentée<sup>c</sup>, Aspartate aminotransférase augmentée<sup>c</sup>, Gamma-glutamyltransférase augmentée<sup>c</sup>; Fréquent : Phosphatase alcaline augmentée<sup>c</sup> *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Très fréquent : Fatigue. <sup>a</sup> Une anomalie biologique est définie comme l'apparition ou l'aggravation d'une anomalie d'au moins un grade par rapport à la valeur initiale, ou si la valeur initiale n'est pas connue. **Description de certains effets indésirables** *Affections hépatobiliaires* Dans l'étude AG881-C-004, sur les 167 patients traités par vorasidenib, 18,6 % ont présenté des élévations des taux d'ALAT > 3 fois la LSN et 8,4 % ont présenté des élévations des taux d'ASAT > 3 fois la LSN. Parmi ces patients, 1,2 % ont présenté des élévations concomitantes des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN et des taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN. Les augmentations des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine étaient transitoires et se sont améliorées ou résolues après une modification de la dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une insuffisance hépatique et une nécrose hépatique ont été observées chez un patient traité par vorasidenib et une hépatite auto-immune a été observée chez un patient traité par vorasidenib (voir rubrique 4.4).

**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 [www.afmps.be](http://www.afmps.be) **Vigilance** Division Vigilance Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) E-mail : [adr@afago-afmps.be](mailto:adr@afago-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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Les Laboratoires Servier 50 rue Carnot 92284 Suresnes cedex France **NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/25/1912/001 EU/1/25/1912/002 **CONDITION DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 09/2025. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <https://www.ema.europa.eu>.





# TIBSOVO<sup>®</sup>

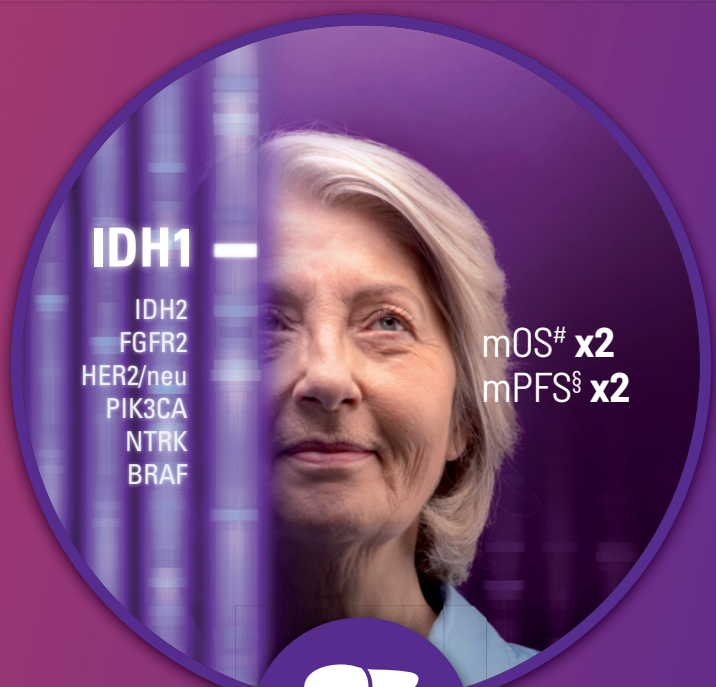
ivosidenib tablets 250mg



**NOMINEE  
2023**



## THE POWER OF PRECISION



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

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

AML, acute myeloid leukemia; CCA, cholangiocarcinoma; CI, confidence interval; HR, hazard ratio

1. TIBSOVO<sup>®</sup> Summary of Product Characteristics 2023. 2. De Botton, S., et al. (2023). Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. Poster discussion at the ASCO 2023 conference. Journal of Clinical Oncology, 41:16\_suppl, 7012-7012. 3. Montesinos, P., et al. (2022). Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine, 386(16), 1519-1531. 4. Abou-Alfa, G. K., et al. (2020). Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet. Oncology, 21(8), 796-807. 5. Zhu, A. X., et al. (2021). Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA oncology, 7(11), 1669-1677.

\* 29.3 months (95% CI 13.2, not reached) vs 7.9 months (95% CI, 4.1-11.3) with placebo (PBO) + azacitidine (AZA) (HR 0.42 [0.27, 0.65]; p<0.0001).<sup>1,2</sup> † (95% CI, 35-59) vs 15% (95% CI, 8-25) with PBO + AZA (P<0.001).<sup>3</sup> ‡ (95% CI, 67.5-96.2) vs 36% with PBO + AZA.<sup>4</sup> § 10.3 months (95% CI, 7.8-12.4) vs 5.1 months (95% CI, 3.8-7.6) with placebo (RPSFT-adjusted).<sup>5</sup> ‖ 2.7 months (95% CI, 1.6-4.2) vs 1.4 months (95% CI, 1.4-1.6) with placebo.<sup>4,5</sup>

M-TIBSO-BE-202510-00009 10/2025

**SERVIER**   
moved by you



This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 'Undesirable effects' for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Tibsovo 250 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each film-coated tablet contains 250 mg of ivosidenib. **Excipient with known effect:** Each film-coated tablet contains lactose monohydrate equivalent to 9.5 mg lactose (see section 4.4 of the summary of product characteristics). For the full list of excipients, see section 6.1. of the summary of product characteristics. **PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet (tablet). Blue, oval shaped, film-coated tablets approximately 18 mm in length, debossed with 'IVO' on one side and '250' on the other side. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Tibsovo in combination with azacitidine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation who are not eligible to receive standard induction chemotherapy (see section 5.1 of the summary of product characteristics). Tibsovo monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation who were previously treated by at least one prior line of systemic therapy (see section 5.1 of the summary of product characteristics). **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated under the supervision of physicians experienced in the use of anti-cancer medicinal products. Before taking Tibsovo, patients must have confirmation of an IDH1 R132 mutation using an appropriate diagnostic test. **Posology. Acute myeloid leukaemia:** The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily. Ivosidenib should be started on Cycle 1 Day 1 in combination with azacitidine at 75 mg/m<sup>2</sup> of body surface area, intravenously or subcutaneously, once daily on Days 1-7 of each 28-day cycle. The first treatment cycle of azacitidine should be given at 100% of the dose. It is recommended that patients be treated for a minimum of 6 cycles. For the posology and method of administration of azacitidine, please refer to the full product information for azacitidine. Treatment should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient. **Cholangiocarcinoma:** The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily. Treatment should be continued until disease progression or until treatment is no longer tolerated by the patient. **Missed or delayed doses.** If a dose is missed or not taken at the usual time, the tablets should be taken as soon as possible within 12 hours after the missed dose. Two doses should not be taken within 12 hours. The tablets should be taken as usual the following day. If a dose is vomited, replacement tablets should not be taken. The tablets should be taken as usual the following day. **Precautions to be taken prior to administration and monitoring.** An electrocardiogram (ECG) must be performed prior to treatment initiation. Heart rate corrected QT (QTc) should be less than 450 msec prior to treatment initiation and, in the presence of an abnormal QT, practitioners should thoroughly reassess the benefit/risk of initiating ivosidenib. In case QTc interval prolongation is between 480 msec and 500 msec, initiation of treatment with ivosidenib should remain exceptional and be accompanied by close monitoring. An ECG must be performed prior to treatment initiation, at least weekly during the first 3 weeks of therapy and then monthly thereafter if the QTc interval remains  $\leq 480$  msec. QTc interval abnormalities should be managed promptly (see Table 1 and section 4.4 of the summary of product characteristics). In case of suggestive symptomatology, an ECG should be performed as clinically indicated. Concomitant administration of medicinal products known to prolong the QTc interval, or moderate or strong CYP3A4 inhibitors may increase the risk of QTc interval prolongation and should be avoided whenever possible during treatment with Tibsovo. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative is not possible. An ECG should be performed prior to co-administration, weekly monitoring for at least 3 weeks and then as clinically indicated (see below and sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the summary of product characteristics). Complete blood count and blood chemistry should be assessed prior to the initiation of Tibsovo, at least once weekly for the first month of treatment, once every 4 weeks for the second month, and at each medical visit for the duration of therapy as clinically indicated. **Dose modification for concomitant administration of moderate or strong CYP3A4 inhibitors.** If use of moderate or strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, the recommended dose of ivosidenib should be reduced to 250 mg (1 x 250 mg tablet) once daily. If the moderate or strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, the dose of ivosidenib should be increased to 500 mg after at least 5 half-lives of the CYP3A4 inhibitor (see above and sections 4.4 and 4.5 of the summary of product characteristics). **Dose modifications and management recommendations for adverse reactions** (Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is severe, Grade 4 is life-threatening). **Differentiation syndrome** (see sections 4.4 and 4.8 of the summary of product characteristics): If differentiation syndrome is suspected, administer systemic corticosteroids for a minimum of 3 days and taper only after symptom resolution. Premature discontinuation may result in symptom recurrence. Initiate haemodynamic monitoring until symptom resolution and for a minimum of 3 days. Interrupt Tibsovo if severe signs/symptoms persist for more than 48 hours after initiation of systemic corticosteroids. Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily when signs/symptoms are moderate or lower and upon improvement in clinical condition. **Leukocytosis** (white blood cell count  $> 25 \times 10^9/L$  or an absolute increase in total white blood cell count  $> 15 \times 10^9/L$  from baseline, see sections 4.4 and 4.8 of the summary of product characteristics): Initiate treatment with hydroxycarbamide according to institutional standards of care and leukapheresis as clinically indicated. Taper hydroxycarbamide only after leukocytosis improves or resolves. Premature discontinuation may result in recurrence. Interrupt Tibsovo if leukocytosis has not improved after initiation of hydroxycarbamide. Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily when leukocytosis has resolved. **QTc interval prolongation  $\leq 480$  to  $\leq 500$  msec** (Grade 2, see sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the summary of product characteristics): Monitor and supplement electrolyte levels as clinically indicated. Review and adjust concomitant medicinal products with known QTc interval-prolonging effects (see section 4.5 of the summary of product characteristics). Interrupt Tibsovo until QTc interval returns to  $\leq 480$  msec. Resume treatment at 500 mg ivosidenib once daily after the QTc interval returns to  $\leq 480$  msec. Monitor ECGs at least weekly for 3 weeks and as clinically indicated following return of QTc interval to  $\leq 480$  msec. **QTc interval prolongation  $> 500$  msec** (Grade 3, see sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the summary of product characteristics): Monitor and supplement electrolyte levels as clinically indicated. Review and adjust concomitant medicinal products with known QTc interval prolonging effects (see section 4.5 of the summary of product characteristics). Interrupt Tibsovo and monitor ECG every 24 h until QTc interval returns to within 30 msec of baseline or  $\leq 480$  msec. In case of QTc interval prolongation  $> 550$  msec, in addition to the interruption of ivosidenib already scheduled, consider placing the patient under continuous electrocardiographic monitoring until QTc returns to values  $\leq 500$  msec. Resume treatment at 250 mg ivosidenib once daily after QTc interval returns to within 30 msec of baseline or  $\leq 480$  msec. Monitor ECGs at least weekly for 3 weeks and as clinically indicated following return of QTc interval to within 30 msec of baseline or  $\leq 480$  msec. If alternative aetiology for QTc interval prolongation is identified, dose may be increased to 500 mg ivosidenib once daily. **QTc interval prolongation with signs/symptoms of life-threatening ventricular arrhythmia** (Grade 4, see sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the summary of product characteristics): Permanently discontinue treatment. **Other Grade 3 or higher adverse reactions:** Interrupt Tibsovo until toxicity resolves to Grade 1 or lower, or baseline, then resume at 500 mg daily (Grade 3 toxicity) or 250 mg daily (Grade 4 toxicity). If Grade 3 toxicity recurs (a second time), reduce Tibsovo dose to 250 mg daily until the toxicity resolves, then resume 500 mg daily. If Grade 3 toxicity recurs (a third time), or Grade 4 toxicity recurs, discontinue Tibsovo. **Special populations. Elderly:** No dose adjustment is required in elderly patients ( $\geq 65$  years old, see sections 4.8 and 5.2 of the summary of product characteristics). No data are available for patients aged 85 years or older. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild (eGFR  $\geq 60$  to  $< 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) or moderate (eGFR  $\geq 30$  to  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment. A recommended dose has not been determined for patients with severe renal impairment (eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Tibsovo should be used with caution in patients with severe renal impairment and this patient population should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2 of the summary of product characteristics). **Hepatic impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). A recommended dose has not been determined for patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). Tibsovo should be used with caution in patients with moderate and severe hepatic impairment and this patient population should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2 of the summary of product characteristics). **Paediatric population:** The safety and efficacy of Tibsovo in children and adolescents  $< 18$  years old have not been established. No data are available. **Method of administration:** Tibsovo is for oral use. The tablets are taken once daily at about the same time each day. Patients should not eat anything for 2 hours before and through 1 hour after taking the tablets (see section 5.2 of the summary of product characteristics). The tablets should be swallowed whole with water. Patients should be advised to avoid grapefruit and grapefruit juice during treatment (see section 4.5 of the summary of product characteristics). Patients should also be advised not to swallow the silica gel desiccant found in the tablet bottle (see section 6.5 of the summary of product characteristics). **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. of the summary of product characteristics. Concomitant administration of strong CYP3A4 inducers or dabigatran (see section 4.5 of the summary of product characteristics). Congenital long QT syndrome. Familial history of sudden death or polymorphic ventricular arrhythmia. QT/QTc interval  $> 500$  msec, regardless of the correction method (see section 4.2 and 4.4 of the summary of product characteristics). **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE\*** **Differentiation syndrome in patients with AML:** Differentiation syndrome may be life-threatening or fatal if not treated. Patients must be informed of signs and symptoms of differentiation syndrome, be advised to contact their physician immediately if these occur and the need to carry the Patient Alert Card with them at all times. Interrupt treatment with Tibsovo if severe signs/symptoms persist for more than 48 hours after the initiation of systemic corticosteroids. **QTc interval prolongation:** Any abnormalities should be managed promptly. In case of suggestive symptomatology, an ECG should be performed. In case of severe vomiting and/or diarrhoea, an assessment of serum electrolyte abnormalities must be performed. Patients should be informed of the risk of QTc prolongation, its signs and symptoms and be advised to contact their physician immediately if these occur. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative to medicinal products known to prolong the QTc interval, or moderate or strong CYP3A4 inhibitors is not possible. Closely monitor patients with congestive heart failure, electrolyte abnormalities or if administration of furosemide is clinically indicated to manage differentiation syndrome. Treatment should be permanently discontinued if patients develop QTc interval prolongation with signs or symptoms of life-threatening arrhythmia. Use with caution in patients who have either albumin levels below the normal range or are underweight. **Severe renal impairment:** use with caution and closely monitor. **Hepatic impairment:** use with caution and closely monitor in patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). Use with caution in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). **Excipients:** contains lactose and sodium (essentially 'sodium free'). **INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION\*** **Contraindicated:** strong CYP3A4 inducers, dabigatran **Not recommended:** moderate or strong CYP3A4 inhibitors; medicinal products known to prolong QTc interval: OAT3 or OATP1B1/IB3 substrates; CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 or CYP2C9 substrates with a narrow therapeutic index, or CYP2C19 substrates; itraconazole or ketoconazole; UGT substrates **Precautions:** hormonal contraceptives. **FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION\*** Tibsovo is not recommended for use during pregnancy. Women of childbearing potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with Tibsovo and should avoid becoming pregnant during therapy. Effective contraception should be used during treatment and for at least 1 month after the last dose. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Tibsovo and for at least 1 month after the last dose. **EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES\*** Minor influence. Fatigue and dizziness should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machines. **UNDESIRABLE EFFECTS** **Newly diagnosed acute myeloid leukaemia in combination with azacitidine. Summary of the safety profile.** The most common adverse reactions were vomiting (40%), neutropenia (31%), thrombocytopenia (28%), electrocardiogram QT prolonged (21%), insomnia (19%). The most common serious adverse reactions were differentiation syndrome (8%) and thrombocytopenia (3%). In patients treated with ivosidenib in combination with azacitidine, the frequency of discontinuation of ivosidenib due to adverse reactions was 6%. Adverse reactions leading to discontinuation were electrocardiogram QT prolonged (17%), insomnia (16%), neutropenia (14%) and thrombocytopenia (14%). The frequency of dose interruption of ivosidenib due to adverse reactions was 35%. The most common adverse reactions leading to dose interruption were neutropenia (24%), electrocardiogram QT prolonged (7%), thrombocytopenia (7%), leukopenia (4%) and differentiation syndrome (3%). The frequency of dose reduction of ivosidenib due to adverse reactions was 19%. Adverse reactions leading to dose reduction were electrocardiogram QT prolonged (10%), neutropenia (8%) and thrombocytopenia (1%). **List of adverse reactions.** The frequencies of adverse reactions are based on Study AG120-C-009 which included 72 patients with newly diagnosed AML randomised to and treated with ivosidenib (500 mg daily) in combination with azacitidine. The median duration of treatment with Tibsovo was 8 months (range 0.1 to 40.0 months). The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than ivosidenib, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); very rare ( $< 1/10000$ ). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Adverse drug reactions reported in patients with newly diagnosed AML treated with ivosidenib in combination with azacitidine in clinical study AG120-C-009 (N=72):** **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Differentiation syndrome, leukocytosis, thrombocytopenia, neutropenia; Common: Leukopenia. **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia. **Nervous system disorders:** Very common: Headache, dizziness; Common: Neuropathy peripheral. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Vomiting (Grouped term includes vomiting and retching); Common: Oropharyngeal pain, Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Pain in extremity, arthralgia, back pain. **Investigations:** Very common: Electrocardiogram QT prolonged. **Previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma. Summary of the safety profile.** The most common adverse reactions were fatigue (43%), nausea (42%), abdominal pain (35%), diarrhoea (35%), decreased appetite (24%), ascites (23%), vomiting (23%), anaemia (19%) and rash (15%). The most common serious adverse reactions were ascites (2%), hyperbilirubinemia (2%), and jaundice cholestatic (2%). In patients treated with ivosidenib, the frequency of treatment discontinuation due to adverse reactions was 2%. Adverse reactions leading to discontinuation were ascites (1%) and hyperbilirubinemia (1%). The frequency of dose interruption of ivosidenib due to adverse reactions was 16%. The most common adverse reactions leading to dose interruption were hyperbilirubinemia (3%), alanine aminotransferase increased (3%), aspartate aminotransferase increased (3%), ascites (2%) and fatigue (2%). The frequency of dose reduction of ivosidenib due to adverse reactions was 4%. Adverse reactions leading to dose reduction were electrocardiogram QT prolonged (3%) and neuropathy peripheral (1%). **List of adverse reactions.** The frequencies of adverse reactions are based on Study AG120-C-005 which included 123 patients with previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma, randomised to and treated with 500 mg ivosidenib once daily. The median duration of treatment with Tibsovo was 2.8 months (range 0.1 to 45.1 months; mean (standard deviation [SD]) 6.7 (8.2) months). The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than ivosidenib, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); very rare ( $< 1/10000$ ). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Adverse drug reactions reported in patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with ivosidenib in clinical study AG120-C-005 (N=123):** **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite. **Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral, headache. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Ascites, diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain. **Hepatobiliary disorders:** Common: Jaundice cholestatic, hyperbilirubinemia. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Rash (grouped term includes rash, rash maculo-papular, erythema, rash macular, dermatitis exfoliative generalized, drug eruption, and drug hypersensitivity). **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; Common: Fall. **Investigations:** Very common: Aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased; Common: Electrocardiogram QT prolonged, alanine aminotransferase increased, white blood cell count decreased, platelet count decreased. **Description of selected adverse reactions. Differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukaemia (see sections 4.2 and 4.4 of the summary of product characteristics).** In study AG120-C-009, in the 72 patients with newly diagnosed AML treated with Tibsovo in combination with azacitidine, 14% experienced differentiation syndrome. No patient discontinued ivosidenib treatment due to differentiation syndrome and dose interruptions (3%) to manage signs/symptoms were required in a minority of patients. Of the 10 patients who experienced differentiation syndrome, all recovered after treatment or after dose interruption of Tibsovo. The median time to onset of differentiation syndrome was 20 days. Differentiation syndrome occurred as early as 3 days and up to 46 days after treatment initiation during combination therapy. **QTc interval prolongation (see sections 4.2, 4.4 and 4.5 of the summary of product characteristics).** In Study AG120-C-009, in the 72 patients with newly diagnosed AML treated with ivosidenib in combination with azacitidine, electrocardiogram QT prolonged was reported in 21%; 11% experienced Grade 3 or higher reactions. Based on the analysis of the ECGs, 15% of patients treated with ivosidenib in combination with azacitidine, who had at least one post-baseline ECG assessment, were found to have a QTc interval  $> 500$  msec, 24% had an increase from baseline QTc  $> 60$  msec. One percent (1%) of patients discontinued ivosidenib treatment due to electrocardiogram QT prolonged, dose interruption and reduction were required in 7% and 10% of patients, respectively. The median time to onset of QTc prolongation in patients treated with ivosidenib was 29 days. Electrocardiogram QT prolonged occurred as early as 1 day and up to 18 months after treatment initiation. In Study AG120-C-005, in the 123 patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with ivosidenib monotherapy, electrocardiogram QT prolonged was reported in 10%; 2% experienced Grade 3 or higher reactions. Based on the analysis of the ECGs, 2% of patients had a QTc interval  $> 500$  msec and 5% QTc interval prolongation  $> 60$  msec from baseline. Dose reduction to manage signs/symptoms was required in 3% of patients. The median time to onset of QTc prolongation in patients treated with ivosidenib monotherapy was 28 days. Electrocardiogram QT prolonged occurred as early as 1 day and up to 23 months after treatment initiation. **Special populations. Hepatic impairment.** The safety and efficacy of ivosidenib have not been established in patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classes B and C). A trend to a higher incidence of adverse reactions was observed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A) (See sections 4.2 and 5.2 of the summary of product characteristics). **Reporting of suspected adverse reactions.** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products – [www.afmps.be](http://www.afmps.be) / [www.fagg.be](http://www.fagg.be) Department Vigilance, website: [www.eenbijwerking melden.be](http://www.eenbijwerking melden.be) / [www.notifieruneffetindeside.be](http://www.notifieruneffetindeside.be). E-mail: [ad@fagg-afmps.be](mailto:ad@fagg-afmps.be) **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **OVERDOSE\* PHARMACODYNAMIC PROPERTIES\*** Ivosidenib is an inhibitor of the mutant IDH1 enzyme. Mutant IDH1 converts alpha-ketoglutarate ( $\alpha$ -KG) to 2-hydroxyglutarate (2-HG) which blocks cellular differentiation and promotes tumorigenesis in both hematologic and non-hematologic malignancies. The mechanism of action of ivosidenib beyond its ability to reduce 2-HG and restore cellular differentiation is not fully understood across indications. **PRESENTATION\*** Pack of 60 film-coated tablets. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Les Laboratoires Servier - 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/23/1728/001 **LEGAL STATUS DELIVERY** Medicinal product subject to medical prescription **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 12/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

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





## Fatigue professionnelle, stress: quelles options pour un meilleur équilibre?

Une prévention et une prise en charge fondées sur des preuves, pour la fatigue mentale et physique dans un contexte professionnel et de la fatigue liée au stress, est-ce possible? Quelles sont les aides thérapeutiques ayant démontré une efficacité en pratique clinique? Telles sont les questions abordées par le Pr Philippe Persoons, psychiatre au Campus Santé Mentale Sint-Kamillus, à Bierbeek (Belgique).

Fatigue au travail: repérer tôt les signaux faibles pour éviter la décompensation.

Dans la société moderne, la pression exercée sur notre résilience mentale et physique augmente de façon exponentielle chaque année. L'évolution naturelle de l'homme ne peut pas suivre ce rythme. Souvent, notre organisme ou notre système ne parvient plus à rechercher de manière adéquate et saine la stabilité (allostasie) par le biais d'une adaptation appropriée mais nécessaire à notre réalité changeante.

### Stress biopsychosocial

Le nombre de facteurs de stress biopsychosociaux que nous rencontrons constamment est en progression rapide,

sans que l'on s'en aperçoive. L'augmentation de la charge de travail, la combinaison des rôles sociaux dans notre vie et la quantité de stimuli et d'incitations qui nous parviennent par différents canaux, entre autres, peuvent entraîner un sentiment de dépassement et de perte de contrôle.

On attend presque constamment de nous que nous soyons «*toujours sur le qui-vive*» (hypervigilance), mais cela a des conséquences sur le plan mental et physique. Nous avons l'impression que le surmenage n'est jamais loin et il n'est pas rare que notre corps parle pour nous.

## Vers le surmenage ou le burn-out

Le nombre croissant de personnes souffrant de fatigue professionnelle ou de fatigue liée au stress en est une illustration. Si ce problème n'est pas résolu, une évolution vers le surmenage ou le burn-out peut se produire. L'exposition continue à des charges de travail (trop) élevées, à la demande croissante de flexibilité et de multitasking, associée à des temps de récupération insuffisants, entraîne un stress que nous percevons comme négatif.

Cela peut conduire à un épuisement physique et mental, avec des conséquences profondes sur le fonctionnement, la productivité, la santé et la qualité de vie (Schaufeli et al., 2019). Cela a des conséquences négatives importantes pour les individus, les organisations et la société dans son ensemble.

### Interventions non médicamenteuses

La prévention est sans aucun doute cruciale et centrale pour éviter une déstabilisation imminente. Plusieurs facteurs contributifs jouent un rôle à cet égard. Il peut également s'avérer utile de se préparer à des périodes chargées ou stressantes.

Si des interventions s'avèrent nécessaires pour rétablir l'équilibre, les interventions



non médicamenteuses constituent le premier choix. Il faut s'efforcer d'optimiser le mode de vie, le régime alimentaire et d'encourager une bonne hygiène du sommeil. Il s'agit de rechercher un équilibre entre l'effort et la détente.

Si l'on a besoin de plus, le coaching ou la psychothérapie peuvent constituer une partie essentielle de l'approche. Pourtant, il existe une demande croissante de stratégies de soutien supplémentaires ou complémentaires pour aider à maintenir ou à renforcer la résilience. Le but de la prise en charge est en effet de soutenir la résistance et la résilience biopsychosociales afin d'aider le patient

à faire face à un éventuel stress négatif chronique.

### Antidépresseurs souvent prescrits à tort

Le plus souvent les médicaments n'apportent pas de soulagement: aucun médicament (psycho)pharmaceutique, tel que les antidépresseurs, ne s'est avéré avoir un effet durable et curatif sur les symptômes de fatigue mentale ou physique en l'absence de troubles psychiatriques concomitants.

Pourtant, les psychotropes sont encore très souvent prescrits lorsqu'une per-

## Principes actifs de Grintax®

Grintax® combine quatre composants antistress aux propriétés antioxydantes et adaptogènes, qui agissent en synergie pour aider le corps à retrouver sa flexibilité, et maintenir son allostase

- le Ginseng de Sibérie, qui aide à moduler la production de cortisol, hormone du stress,
- l'Extramel®, qui diminue le stress oxydatif, lequel a des effets inflammatoires et accélérateurs du vieillissement,
- la taurine, qui agit au niveau cognitif sur la concentration, exerce des effets

antioxydants et permet elle aussi de réguler indirectement la réponse au stress, et

- la casozépine, extraite de la caséine de lait, qui aide le corps à se relaxer sans effet de dépendance.

La casozépine est un antidépresseur et un anxiolytique naturel, aux propriétés largement documentées, dépourvue d'effets secondaires et sans risque d'accoutumance.

**Infos: [grintax.be](https://grintax.be)**



sonne mentionne ces symptômes à un médecin, alors que ces produits doivent être réservés aux indications pour lesquelles ils sont destinés.

On se réfugie parfois aussi dans une diversité de compléments alimentaires, d'oligo-éléments ou de préparations (multi)vitaminées supposées avoir des effets bénéfiques sur la fatigue physique et mentale. Malheureusement, de nombreux produits disponibles ne reposent pas sur une base scientifique solide ou contiennent un nombre limité de substances ou de micronutriments génériques, sans que leur effet sur un processus de fatigue lié à un facteur de stress n'ait été spécifiquement évalué.

Une exception prometteuse émerge toutefois, sous la forme d'une préparation consistant en une combinaison de taurine, de casozépine, de ginseng sibérien (*Eleutherococcus senticosus*) et d'Extramel® (extrait de melon riche en antioxydants, et particulièrement en superoxyde dismutase), qui a été commercialisée sous le nom de Grintax®.

### Le fondement scientifique de Grintax®

Une étude de bonne qualité, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo (n = 87 volontaires) a montré que la prise d'une combinaison de casozépine, taurine, ginseng sibérien et extrait de melon riche en superoxyde dismutase (SOD) (Grintax®) avait un effet bénéfique significatif sur les symptômes de la fatigue professionnelle après douze semaines, avec des améliorations de l'épuisement mental et physique (acuité mentale et récupération d'énergie) et du bien-être général (Jacquet et al. 2015).

Une amélioration statistiquement significative de tous les paramètres de résultats évalués a été observée dans le groupe de patients traités par rapport au groupe placebo. Les auteurs ont conclu que le complément alimentaire Grintax®, combiné à la possibilité offerte

aux patients de parler de leurs problèmes, pouvait expliquer l'effet bénéfique. Cette conclusion illustre la nécessité d'une approche précoce et intégrée de la fatigue mentale et physique dans un contexte professionnel, afin de prévenir une éventuelle décompensation plus grave.

Les principes actifs de Grintax®, préparation combinée d'ingrédients ayant fait l'objet d'études approfondies, contribuent chacun à leur manière aux effets bénéfiques ressentis par les sujets, ce qui permet à leur combinaison d'avoir un effet synergique.

### Mieux vaut prévenir que guérir

Le premier risque de toute forme de fatigue liée à un facteur de stress est que nous ne soyons pas conscients de son apparition. La fatigue professionnelle, par exemple, se manifeste par des jours de baisse de productivité, de légers problèmes de concentration et/ou de mémoire, de l'irritabilité. Le patient semble arriver au travail déjà fatigué.

En dehors du travail, de légères difficultés d'endormissement ou de sommeil, un manque de confiance en soi et une fatigue persistante peuvent être très présents. Il est important de remarquer ces signes de surmenage naissant sans les minimiser. C'est pourquoi l'accent est également mis sur une bonne prévention.

Informé, le patient peut en effet faire beaucoup lui-même pour optimiser l'équilibre entre vie professionnelle et vie privée. Beaucoup d'entreprises font également des efforts, mais il est toujours important de soutenir de manière adéquate la flexibilité mentale et la résilience biopsychosociale globale.

Compte tenu des propriétés des différents ingrédients de Grintax®, cette préparation pourrait y contribuer, et les résultats observés ont amené à poursuivre les évaluations cliniques, qui méritent certainement un examen plus approfondi.

## Conclusion: prévention et soutien à la guérison

L'être humain a souvent tendance à attendre que quelque chose aille mal, puis à chercher une réponse appropriée. À long terme, cela n'est pas viable. Par conséquent, la prévention et la gestion proactive de la fatigue professionnelle et de la fatigue liée au stress sont cruciales pour un environnement de travail et de vie durable et sain.

Les syndromes de fatigue, de burn-out et d'épuisement sont des phénomènes complexes et hétérogènes impliquant des composantes biologiques, psychologiques et sociales qui ne sont pas encore totalement comprises. Il est donc nécessaire d'adopter une approche intégrée de ces facteurs dans le cadre de la prévention, de la gestion précoce et de l'intervention.

Après un épisode de burn-out aussi, il s'agit de tendre vers un équilibre optimal, en recherchant la stabilité par une adaptation constante à notre environnement. Les propres choix de vie et expériences des patients interviennent à cet égard, de même que le soutien multidisciplinaire à la résilience et à la flexibilité, qui garantissent l'équilibre mental et physique.

En prévention comme durant le processus de guérison, la préparation combinée Grintax® peut être un outil scientifique qui peut être utilisé efficacement. ■

Pr Philippe Persoons, MD, PhD

Psychiatre

Campus Santé Mentale Sint-Kamillus

Bierbeek (Belgique)

\* Sous-titres et encadré:  
rédaction Semper Luxembourg

### Références:

- Schaufeli, W. B., et al. (2019). Burnout: A review of theory and research. *Annual Review of Psychology*, 70, 397-422.
- Jacquet A, Grolleau A, Jove J, Lassalle R, Moore N. Burnout : evaluation of the efficacy and tolerability of TARGET 1® for professional fatigue syndrome (burnout). *J Int Med Res* 2015; 43: 54-66.





# EADV 2025: biothérapies, preuves et nouveaux horizons

Un congrès de l'European Academy of Dermatology and Venereology à la sortie de l'été qui aura attiré au Parc des Expositions de Paris près de 20.000 participants pour écouter 700 orateurs et (tenter de lire) 4.000 abstracts. C'est dire le succès d'une spécialité qui, depuis quelques années, surfe avec enthousiasme sur la vague des biologiques dans les maladies phares que sont la dermatite atopique, le psoriasis, le vitiligo, l'urticaire spontanée, l'acné et d'autres.

## Que retenir?

Des confirmations d'efficacité à long terme pour les agents biologiques et les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) dans le psoriasis, l'hidradénite suppurée, la dermatite atopique. De nouvelles cibles thérapeutiques comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton dans l'ur-

ticaire ou les récepteurs de l'IL-2 dans l'équilibre entre lymphocytes T effecteurs et lymphocytes T régulateurs dans la dermatite atopique. Une étude sur le psoriasis qui, pour la première fois, utilise comme critère principal, l'indice de bien-être de l'OMS-5 qui mesure le bien-être psychologique subjectif, évaluant l'humeur positive, la vitalité et l'intérêt géné-

ral pour la vie du patient. Ce concept de soins holistiques n'avait jamais été retenu comme critère principal dans aucune étude dermatologique antérieure. Enfin, on retiendra une avancée pharmacologique intéressante avec une nouvelle formulation d'un anti-IL-23 administrable 2x/an qui pourrait satisfaire les patients atteints de psoriasis... ■

## Dermatite atopique: de l'enfant à l'âge adulte

La dermatite atopique peut survenir à tout âge, débutant le plus souvent dans l'enfance avec une tendance à s'atténuer avec le temps. Cependant, elle peut persister ou réapparaître à l'adolescence et à l'âge adulte, parfois même apparaître pour la première fois à l'âge adulte. Le stress, les produits irritants (détergents, produits chimiques), le manque d'hydratation, les allergies alimentaires, les infections et certains polluants peuvent aggraver les symptômes. Le traitement à tout âge repose sur l'hydratation quotidienne avec des émollients et l'application de dermocorticoïdes lors des poussées. Pour les cas plus sévères, les biothérapies (dupilumab, inhibiteurs de JAK) ou la photothérapie ont fait leurs preuves.

### La dermatite atopique de l'enfant

La dermatite atopique (DA) touche environ 15% à 20% des enfants. La prévalence de la forme sévère diminue avec l'âge, passant de 11% entre 6 mois et 6 ans à 3% entre 6 et 12 ans. La présentation clinique est hétérogène et peut être différente de celle de l'adulte. Les comorbidités typiques incluent d'autres

maladies atopiques telles que l'asthme, les allergies alimentaires et la rhinite allergique dont la fréquence pourra être augmentée lorsque la DA est de survenue précoce et persistante. De façon générale, la qualité de vie de l'enfant et de son entourage est fortement altérée. Un inhibiteur de JAK, le ruxolitinib (crème) est approuvé chez les enfants de 12 ans et plus. Qu'en est-il chez les plus jeunes?

## Le ruxolitinib sur 52 semaines

Dans l'étude TRuE-AD3, le ruxolitinib a fait la preuve de son efficacité et de sa tolérance chez des enfants âgés de 2 à 11 ans atteints de DA légère à modérée (score IGA 2/3 et BSA de 3% à 20%). Cette nouvelle analyse<sup>1</sup> a regardé le contrôle à long terme de la maladie et la durée sans traitement. Les enfants ont été randomisés pour recevoir le ruxolitinib en crème deux fois par jour (0,75% ou 1,5%) ou un excipient pendant 8 semaines. À la semaine 8, les patients ont poursuivi le traitement par ruxolitinib et les patients du groupe excipient ont été à nouveau randomisés pour recevoir l'une ou l'autre concentration de ruxolitinib en crème pendant 44 semaines de traitement à la demande (période LTS).

## Le traitement peut être arrêté

Les résultats montrent un contrôle de la DA avec une diminution de la BSA qui passe de 9,9% / 11,1% pour 0,75% / 1,5% à 2,0% / 1,9% à la semaine 52. Une peau nette (IGA 0) ou presque nette (IGA 1) a été obtenue au moins une fois pendant la période LTS chez 80,7% et 91,2% des patients sous ruxolitinib en crème à 0,75% et 1,5%. Des scores IGA 0/1 ont été observés chez deux tiers des patients lors de toutes les visites de la période LTS. Le nombre médian de jours sans traitement pour cause de peau nette pendant la période LTS était de 136,0 (0,75%) et 151,0 jours (1,5%). Le traitement a été arrêté pendant la moitié de la période LTS. Aucun signal de sécurité n'a été noté à 52 semaines.



## Un soulagement pour l'enfant et son entourage

Chez les enfants âgés de 2 à 11 ans atteints de DA légère à modérée, le ruxolitinib en crème permet un contrôle à long terme de la maladie avec un score IGA 0/1 lors de toutes les visites et un traitement arrêté pendant la moitié de la période LTS.

## La dermatite atopique de la personne âgée

La DA est aussi une maladie de l'adulte. La prévalence chez les personnes âgées est en augmentation. Elle persisterait de l'enfance à l'âge adulte chez environ 1/3 des malades et débiterait après l'âge de 20 ans dans environ 20% des cas. Comparées à celles des enfants, les lésions sont plus souvent présentes sur les paupières, les lèvres et les mains. Les comorbidités atopiques (asthme, allergie alimentaire, rhinite saisonnière) sont aussi moins fréquentes, mais les troubles anxieux et syndromes dépressifs sont plus fréquents. La prise en charge reste complexe en raison de phénotypes cliniques atypiques, de la résistance aux traitements et des comorbidités. Les inhibiteurs de Janus kinases (JAK) – l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib – sont des options thérapeutiques prometteuses. Néanmoins, les données probantes chez les personnes âgées sont rares parce qu'elles sont peu représentées dans les essais cliniques et posent des problèmes de sécurité d'emploi et de tolérance.

## Les scores EASI / DLQI et P-NRS significativement réduits

L'étude multicentrique en vie réelle<sup>2</sup> d'une durée de 52 semaines a inclus 72 patients (âge moyen: 69 ans, 50% d'hommes) atteints de DA modérée à sévère, traités par inhibiteurs de JAK (upadacitinib 73%, abrocitinib 18%, baricitinib 8%) pendant au moins 16 semaines. La sévérité de la maladie a été évaluée à l'inclusion, puis aux semaines 4, 16, 24 et 52 sur la base du score EASI (Eczema Area and Severity Index), du score DLQI (Dermatology Life Quality Index) et de l'échelle P-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale). La sécurité d'emploi a été analysée à chaque visite de suivi.

À l'inclusion, les scores EASI / DLQI et P-NRS étaient respectivement de 21,22, 18,21 et 7,84. À la semaine 52, les valeurs étaient respectivement de 0,81, 0,31 et 0,42 ( $p < 0,0001$  pour tous). On ne note aucun arrêt de traitement ni ajustement de dose pour cause d'effets secondaires.

## Une option efficace et bien tolérée

Les inhibiteurs de JAK sont efficaces et bien tolérés chez les patients âgés atteints de DA modérée à sévère. C'est une option à considérer chez les personnes âgées qui seraient intolérantes ou ne répondraient pas à d'autres traitements systémiques. ■

### Références:

1. Eichenfield I, et al. EADV, 2025 ;# 3380.
2. Potestio I, et al. EADV, 2025 ;# 5812.





## Psoriasis, comorbidités et mortalité

### Pourquoi traiter par un agoniste du récepteur du GLP-1 ?

Le psoriasis est associé à de nombreuses comorbidités, notamment cardiovasculaires et métaboliques. Chez un patient diabétique de type 2 ou obèse, qui présente un psoriasis, quel serait l'intérêt d'utiliser un agoniste des récepteurs du peptide apparenté au glucagon de type 1 (GLP-IRA) plutôt qu'un autre antidiabétique systémique ou un médicament contre l'obésité ? Cette étude en vie réelle répond à la question...

L'étude rétrospective<sup>1</sup> en vie réelle a utilisé les informations de la base de données TriNetX. Deux cohortes ont été constituées incluant pour l'une les patients atteints de psoriasis et traités pour un diabète de type 2 et/ou une obésité par un GLP-IRA et pour l'autre, les patients traités par d'autres antidiabétiques systémiques ou médicaments contre l'obésité. Après appariement par score de propension 1:1, 3048 participants ont été inclus dans chaque cohorte. L'âge moyen était de 57 ans avec environ 60% de femmes. Les principaux critères d'évaluation étaient le risque de comorbidités cardiométaboliques,

psychiatriques et auto-immunes du psoriasis, ainsi que la mortalité de toutes causes et les effets indésirables potentiels du traitement. L'analyse a été répétée sur des cohortes de patients sans psoriasis et les résultats validés par deux analyses de sensibilité.

#### Une réduction de 78% de la mortalité

Le traitement par GLP-IRA a été associé à une diminution significative et spectaculaire de la mortalité de toutes causes confondues ( $HR = 0,22$ ,  $p < 0,0001$ ) et à une réduction du risque

d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) de 44% ( $HR = 0,561$ ,  $p < 0,0001$ ). De plus, les risques d'alcoolisme et de toxicomanie sont également significativement réduits ( $HR = 0,34$ ,  $p = 0,009$  et  $HR = 0,51$ ,  $p = 0,002$ ). Les effets indésirables liés au traitement n'étaient pas plus fréquents chez les patients traités par un GLP-IRA. Les réductions de risque étaient plus prononcées chez les patients atteints de psoriasis que chez les patients obèses ou diabétiques de type 2 sans psoriasis. Les résultats étaient cohérents dans toutes les analyses de sensibilité.

#### Une classe hautement bénéfique

Le traitement par un GLP-IRA est sûr et associé à une réduction importante des risques de comorbidités cardiovasculaires et psychiatriques et de la mortalité chez les patients atteints de psoriasis. Ces réductions sont nettement supérieures à celles observées chez les patients sans psoriasis. Pour l'auteur, cette classe de GLP-IRA doit être considérée chez les patients atteints de psoriasis avec un diabète de type 2 et/ou une obésité.. ■

Référence:  
1. Olbrich H, et al. EADV, 2025;# 2816.



**Approuvé pour le Pso,  
l'AP, le RCH et le MC<sup>1</sup>**

**Efficacy**

**Durability**

**Safety**

**Start Strong**

**Go Long.**

Le RCP doit être consulté ailleurs dans la publication.

Référence : 1. Tremfya SmPC 2025

Pso : Psoriasis en plaques, AP : Arthrite psoriasique, RCH : Rectocolite hémorragique, MC : Maladie de Crohn

# Les brèves du congrès

## Les iJAK de plus en plus utilisés en dermatologie

De la nécessité d'une surveillance à court et long terme

Le Pr Jean-David Bouaziz (Paris) a ouvert sa présentation en posant la question «Les inhibiteurs de JAK sont-ils les nouveaux stéroïdes?». Ils présentent de nombreux avantages comme leur rapidité d'action, leur large spectre d'activité et leur disponibilité orale/topique, mais la sécurité d'emploi demeure une préoccupation majeure. L'avertissement de la FDA de 2021, basé sur des données relatives à la polyarthrite rhumatoïde, a influencé les pratiques de prescription, même chez les jeunes patients. Cependant, les données en vie réelle suggèrent que la plupart des effets indésirables constatés sont légers.

Pour le Pr Bouaziz, «il est important de disposer avant traitement, d'une évaluation initiale complète, incluant les risques cardiovasculaires, infectieux et de malignité, et de surveiller constamment les lipides. "Les dermatologues devraient utiliser ces produits avec discernement, en tenant compte des facteurs spécifiques à chaque patient afin d'optimiser les résultats tout en minimisant les risques"».

## Perte de cheveux Time is hair...

Le Pr David Saceda Corralo (Madrid) a présenté un résumé des connaissances sur l'alopécie areata (pelade) qui touche environ 2% de la population. La pelade est une maladie auto-immune systémique dans laquelle le système immunitaire attaque les follicules pileux, entraînant une chute de cheveux non cicatricielle. Le score SALT (*Severity of Alopecia Tool*) est crucial pour déterminer l'ampleur de la perte et adapter le traitement. Les formes aiguës avec une pelade au cours des 6 derniers mois peuvent être traitées par corticoïdes oraux/systémiques, tandis que les formes chroniques (les plus fréquentes)



peuvent être traitées par inhibiteurs de JAK. L'amélioration peut prendre du temps. Certains patients auront une réponse tardive nécessitant de prolonger le traitement. Les signes avant-coureurs d'un résultat optimal sont un score SALT > 95, un épisode d'une durée supérieure à 4 ans et le sexe masculin. Les inhibiteurs de JAK ont démontré une efficacité durable et le traitement médical ne doit pas être interrompu, sauf contre-indication ou demande du patient. Pour le Dr Corralo, "le temps est précieux. Comme dermatologues, nous devons savoir que plus tôt nous traitons nos patients, meilleurs seront nos résultats".

## Dermoscopie pour le mélanome et les nævus mélanocytaires bénins Un seul critère suffit pour un diagnostic de mélanome

Le Pr Giuseppe Argenziano (Naples, Italie) a présenté les critères de diagnostic du mélanome en dermoscopie. Sept critères ont été reconnus, mais de nouveaux se sont ajoutés au fil du temps. Il a demandé aux participants combien de critères étaient nécessaires avant de préciser qu'à son avis, un seul suffit pour justifier une biopsie. Les critères principaux sont un réseau pigmentaire atypique, un motif vasculaire atypique,

un voile bleu-blanc, des structures de régression, des stries irrégulières ou une dépigmentation réticulaire sous forme de points/globules ou de taches. Le plus important et le plus fréquent est un réseau atypique lorsque plusieurs types de mélanome sont observés dans une même lésion. Les autres critères mentionnés sont utiles à titre complémentaire. Il a souligné qu'une régression (non palpable) est souvent observée dans les mélanomes précoces et qu'une coloration bleue n'est pas spécifique du mélanome.

De plus, des critères basés sur des localisations particulières, comme le mélanome in situ (réseau et régression) et les lignes blanches observées dans le nævus de Spitz, peuvent être utiles pour différencier un nævus cutané d'un mélanome. Pour le Pr Argenziano, "un seul critère suffit pour affirmer de manière convaincante qu'il s'agit d'un mélanome".

## Recommandations 2025 sur l'acné Une évaluation critique...

Le Dr Neal Bhatia (É.-U.) avait choisi d'évaluer les recommandations actuelles concernant l'acné à partir de ses propres observations. Les points clés incluent la reclassification de *Propioni-*



*bacterium acnes* (P. acnes) en *Cutibacterium acnes* (C. acnes), l'utilisation de nouveaux modèles pour identifier les meilleurs traitements pour réduire les cicatrices et l'effet de l'alimentation sur l'inflammation, que le ciblage de la voie Th17 pourrait contribuer à réduire.

Globalement, il faut retenir de ces recommandations l'approche combinée "Triple Threat" (phosphate de clindamycine, peroxyde de benzoyle et adapalène), la classification de l'acné hormonale comme forme d'acné et l'utilisation essentielle de l'isotrétinoïne (les médecins ne doivent pas se laisser décourager par les réseaux sociaux). La minocycline est efficace lorsqu'elle est utilisée avec des adjuvants pendant une durée limitée. Les dermatologues devraient optimiser les traitements topiques, notamment en cas d'acné sévère, lorsqu'ils sont associés à un traitement systémique. Les nouvelles formulations et les innovations comme les cannabinoïdes, le zinc, la thérapie photodynamique par lumière rouge et les lasers à longueur d'onde de 1726 nm doivent être proposés.

Pour le Pr Bhatia, "la priorité absolue dans la prise en charge est d'améliorer l'érythème chez le patient. Assurez-vous aussi de prendre de bonnes photos avant et après traitement afin de savoir où vous allez."

## Évaluer la sévérité de l'acné

L'IA est loin d'être utile....

Le Dr Vincenzo Bettoli (Italie) a abordé le rôle que pourrait avoir l'intelligence artificielle (IA) dans l'évaluation de la sévérité de l'acné en prélude au traitement. Les lésions peuvent être très différentes selon qu'on est en phase aiguë ou non, être irrégulières et en évolution continue avec des fluctuations spontanées selon les localisations. Bien que plusieurs outils de classification aient été proposés, l'outil "idéal" n'a pas encore été développé.



Dans ce contexte, des modèles d'IA ont été développés, mais l'hétérogénéité des données et un nombre insuffisant de patients font que l'efficacité des algorithmes et de l'apprentissage par l'IA n'est pas encore au point. Une validation externe par des dermatologues est encore nécessaire.

Pour le Dr Bettoli, «la sévérité de l'acné, les antécédents médicaux ainsi que l'inconfort et les préférences du patient sont les pierres angulaires d'une prise de décision thérapeutique personnalisée et efficace. Jusqu'à présent, l'IA est loin d'être utile sur cet aspect spécifique».

## Mélanomes oligométastatiques de stade IV

Une immunothérapie avec ou sans résection des métastases?

Le traitement du mélanome oligométastatique de stade IV combine des approches locales et systémiques. Il peut inclure la chirurgie pour retirer les métastases et/ou la radiothérapie pour contrôler les symptômes, ainsi que des thérapies systémiques comme l'immunothérapie (inhibiteurs de points de contrôle, vaccins) et les thérapies ciblées si une mutation comme BRAF est présente. La tendance est au traitement multimodal combinant une chirurgie et une immunothérapie ou thérapie ciblée, mais la séquence reste à déterminer: une résection des métastases suivie d'un traitement adjuvant par un anti-PD-I ou

un anti-PD-I sans résection?

L'étude observationnelle, rétrospective unicentrique<sup>1</sup>, a recruté 16 patients atteints d'un mélanome oligométastatique de stade IV traités par un anti-PD-I (situation palliative) et 16 patients traités par un anti-PD-I après résection des métastases (situation adjuvante). Les caractéristiques des patients des groupes adjuvant/palliatif sont un âge moyen de 62/63 ans, avec un indice médian de Breslow de 2,2/3,1 mm, un mélanome nodulaire de 38%/44%, un stade IVa 56%/62%, IVc 25%/38% et des LDH > normale 6%/31%. La mutation BRAF V600E/K est présente chez 31%/19%. Le nivolumab est administré chez 100%/75% des patients. Une autre ligne de traitement a été donnée chez 38%/19% dont un anti-PD-I + un anti-CTLA-4 à 50%/66%.

Les taux de survie sans récurrence / survie sans progression (RFS/PFS) à 6, 12, 18 et 24 mois étaient de 81%, 63%, 50% et 50% dans le groupe adjuvant vs 69%, 69%, 69% et 63% dans le groupe palliatif. La RFS médiane était de 21,0 mois (3,0 - NR) dans le groupe adjuvant. La PFS médiane n'a pas été atteinte dans le groupe palliatif. La survie globale médiane (SG) n'a été atteinte dans aucun des groupes.

## Un anti-PD-I sans résection est à privilégier

Ces données montrent que l'instauration d'un traitement par un inhibiteur de points de contrôles immunitaires (anti-PD-I) en situation palliative est au moins équivalente sinon meilleure qu'une résection des métastases suivie par l'anti-PD-I en situation adjuvante chez les patients qui présentent un mélanome oligométastatique de stade IV (p = 0,558). ■

Référence:

1. Pasek m, et al. EADV, 2025 ;#PO728.

# Urticaire chronique spontanée

## Traiter rapidement réduit la consommation de ressources

L'urticaire chronique spontanée (UCS) est une affection cutanée caractérisée par l'apparition de démangeaisons, de papules et/ou d'œdèmes de Quincke durant plus de 6 semaines sans facteur déclenchant spécifique identifiable. Sa prévalence serait de l'ordre de 0,23% à 0,78% dans la population américaine et 1% dans la population européenne. Les antihistaminiques de deuxième génération sont le traitement de première ligne, mais plus de 50% des patients ne sont pas contrôlés. Le traitement est escaladé avec des antihistaminiques à doses plus importantes (jusqu'à 4x la dose approuvée), l'omalizumab ou la ciclosporine. En pratique, on constate que de nombreux patients ne bénéficient pas d'un traitement escaladé ou que le traitement escaladé tarde à être instauré. Il en résulte une surconsommation inappropriée de ressources comme le montre cette analyse en vie réelle qui a mesuré l'utilisation des ressources de soins de santé selon le délai de mise en route d'un traitement biologique.

Cette analyse<sup>1</sup> en vie réelle a inclus des patients âgés de 18 ans et plus ayant reçu un diagnostic d'UCS, sélectionnés dans la base de données américaine *HealthVerity*. Les patients ont été stratifiés en deux groupes selon le délai  $\leq 3$  mois (précoce) vs  $> 3$  à  $\leq 12$  mois (tardif) entre le diagnostic d'UCS et l'instauration d'un traitement biologique. L'utilisation des ressources a été me-

surée au cours de la première année suivant le diagnostic d'UCS en prenant en compte les hospitalisations, les consultations externes, les passages aux urgences, les consultations en urgence et les autres consultations. Les patients dont le nombre total de jours d'hospitalisation était  $> 3$  déviations standards au-dessus de la moyenne ont été exclus.

### 53% des patients sont traités tardivement

Sur 73.937 patients pour lesquels toutes les données étaient connues, 6.785 (9,2%) ont été traités par des agents biologiques (dont 93% par omalizumab) dans l'année suivant le diagnostic. L'âge moyen était de  $44,9 \pm 13,7$  ans et 78,4% étaient des femmes. Le traitement biologique a été administré précocement chez 46,8% des patients et tardivement chez 53,2% des patients.

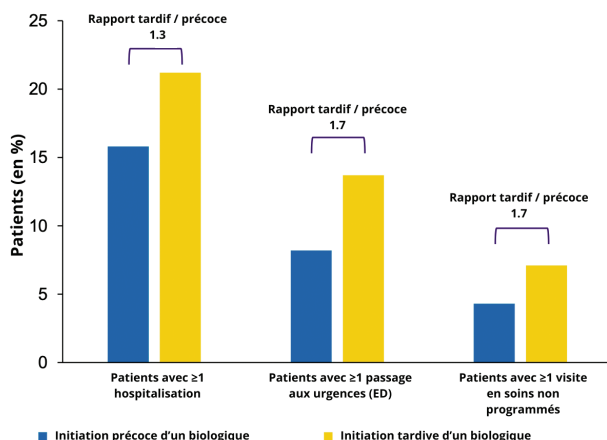
De façon générale, les patients traités tardivement consommaient plus de ressources de tout type que les patients traités précocement avec plus d'admissions (38,4% vs 36,6%), plus de visites aux urgences (29,4% vs 25,5%) et plus de consultations en urgence (22,5% vs 20,7%). La consommation de corticostéroïdes était plus importante chez les patients traités tardivement (70,8% et 61,6%). En termes d'utilisation des ressources liées à l'UCS, on notait plus d'hospitalisations (21,2% et 15,8%, variation: 1,3 fois), plus de visites aux urgences d'un hôpital (13,7% et 8,2%, facteur de variation: 1,7 fois), plus de consultations en urgences (7,1% et 4,3%, facteur de variation: 1,6 fois). Le nombre moyen de jours passés en services d'urgence et aux consultations en urgence était plus élevé chez les patients traités tardivement par rapport aux patients traités précocement ( $0,3 \pm 0,9$  et  $0,1 \pm 0,6$ , facteur de variation: 1,9 fois/ $0,1 \pm 0,4$  et  $0,06 \pm 0,3$ , facteur de variation: 1,7 fois).

### Le temps compte...

Dans l'ensemble, peu de patients atteints d'UCS ont bénéficié d'un traitement précocement par des agents biologiques. Parmi ceux qui ont bénéficié d'une escalade thérapeutique, une initiation précocement du traitement biologique par rapport à une initiation tardive a été associée à une utilisation réduite de corticostéroïdes et des ressources liées à l'UCS. Le temps compte... ■

Référence:  
1. Yosipovitch G, et al. EADV, 2025 ;#P2465.

Recours aux soins liés à l'UCS (par patient-année)  
Initiation précoce vs tardive d'un biologique - 1re année après le diagnostic



Adapté de Yosipovitch G, et al. (2025)



# Relaxine

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

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

30 comprimés pelliculés

Prix public : € 12,25

N° national : 0243687



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

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Relaxine, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Extrait hydroalcoolique (36.3% V/V) séché de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) (2.25 – 3.6.1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

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

**Indications thérapeutiques :** Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. **Population pédiatrique :** Relaxine ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration. Voie orale. **4.3. Contre-indications :**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du lactose, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. Population pédiatrique : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. Etudes d'interaction : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

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

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

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

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

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

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

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons), 30 et 60 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). **6.6. Précautions particulières d'élimination :** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : [info@trenker.be](mailto:info@trenker.be)

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

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

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

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

Passion for  
family health

Trenker  
laboratoires

▼ 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.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Litfulo 50 mg, gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque gélule contient du ritlecitinib équivalant à 50 mg de ritlecitinib. Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 21,27 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule. Gélules opaques avec corps jaune et tête bleue d'environ 16 mm de long et 6 mm de large, comportant la mention « RCB 50 » imprimée sur le corps et la mention « Pfizer » imprimée en noir sur la tête. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Litfulo est indiqué dans le traitement de la pelade sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement doit être instauré et supervisé par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la pelade. **Posologie :** La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour. Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué à intervalles réguliers, au cas par cas. Il convient d'envisager d'interrompre le traitement des patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique après 36 semaines. **Surveillance biologique : Tableau 1. Analyses biologiques et conseils de surveillance. Mentions : Analyses biologiques : Conseils de surveillance ; Action.** Numération plaquettaire : Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après l'instauration du traitement et, par la suite, selon la prise en charge habituelle du patient ; Le traitement doit être interrompu si la numération plaquettaire est  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Lymphocytes : Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après l'instauration du traitement et, par la suite, selon la prise en charge habituelle du patient ; Le traitement doit être interrompu si la NAL est  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  et peut être repris lorsque la NAL redevient supérieure à cette valeur. Abréviation : NAL = numération absolue des lymphocytes. **Instauration du traitement :** Le traitement par ritlecitinib ne doit pas être instauré chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL)  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  ou une numération plaquettaire  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ . **Interruption ou arrêt du traitement :** Si un patient développe une infection grave ou une infection opportuniste, le ritlecitinib doit être interrompu jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée. L'interruption ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire pour la prise en charge d'anomalies hématologiques comme décrit dans le tableau 1. Si une interruption du traitement est nécessaire, le risque de chute significative des cheveux ayant repoussé est faible lorsque l'interruption temporaire du traitement est inférieure à 6 semaines. **Oubli d'une dose :** En cas d'oubli d'une dose, il convient de conseiller aux patients de la prendre dès que possible, sauf s'il reste moins de 8 heures avant la prise de la dose suivante, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Par la suite, le traitement doit être repris au moment prévu. **Populations particulières : Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Le ritlecitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients transplantés rénaux et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. **Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Le ritlecitinib est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). **Personnes âgées :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans. Les données sont limitées chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans. **Population pédiatrique :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 à  $< 18$  ans. La sécurité et l'efficacité de Litfulo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie orale. Litfulo doit être pris une fois par jour, au cours ou en dehors des repas. Les gélules doivent être avalées entières et ne doivent pas être écrasées, fractionnées ou mâchées, car ces modes d'administration n'ont pas été étudiés dans le cadre d'essais cliniques. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés. Infections graves actives, notamment tuberculose (TB). Insuffisance hépatique sévère. Grossesse et allaitement. **Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : diarrhée (9,2 %), acné (6,2 %), infections des voies aériennes supérieures (6,2 %), urticaire (4,6 %), rash (3,8 %), folliculite (3,1 %) et sensations vertigineuses (2,3 %). **Tableau listant les effets indésirables :** Au total, 1 630 patients ont été traités par ritlecitinib, ce qui représente 3 751 années-patients d'exposition. Trois études contrôlées contre placebo ont été agrégées (130 participants sous 50 mg par jour et 213 participants sous placebo) afin d'évaluer la sécurité du ritlecitinib par rapport au placebo jusqu'à 24 semaines après l'instauration du traitement. Le tableau 2 répertorie tous les effets indésirables observés dans les études contrôlées contre placebo dans la pelade, présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ; très rare ( $< 1/10\,000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 2 Effets indésirables. Infections et infestations :** Fréquent : Zona Folliculite, Infections des voies aériennes supérieures. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Acné, Urticaire Rash. **Investigations :** Fréquent : Créatine phosphokinase sanguine augmentée ; Peu fréquent : Numération plaquettaire diminuée, Numération des lymphocytes diminuée, Alanine aminotransférase augmentée de  $> 3 \times \text{LSN}^a$ , Aspartate aminotransférase augmentée de  $> 3 \times \text{LSN}^a$ . <sup>a</sup>Inclut les variations détectées lors de la surveillance biologique. **Description de certains effets indésirables : Infections :** Au cours des études contrôlées contre placebo, jusqu'à 24 semaines, des infections ont été rapportées chez 31 % des patients (80,35 pour 100 années-patients) traités par placebo et 33 % des patients (74,53 pour 100 années-patients) traités par 50 mg de ritlecitinib. Au cours de l'étude AA-I, jusqu'à 48 semaines, des infections ont été rapportées chez 51 % des patients (89,32 pour 100 années-patients) traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib. Parmi tous les patients traités par ritlecitinib dans l'analyse des données agrégées de tolérance, incluant l'étude à long terme et une étude dans le vitiligo, des infections ont été rapportées chez 56,3 % des patients (45,3 pour 100 années-patients) traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib. La plupart des infections étaient de sévérité légère ou modérée. Au cours des études contrôlées contre placebo, le pourcentage de patients ayant signalé un effet indésirable lié à un zona était de 1,5 % dans le groupe traité par 50 mg de ritlecitinib, contre 0 dans le groupe sous placebo. Tous les cas de zona ont été sans gravité ; un patient recevant 200/50 mg de ritlecitinib (200 mg une fois par jour pendant 4 semaines suivis de 50 mg une fois par jour) a présenté une infection par le virus varicelle-zona qui répondait aux critères d'une infection opportuniste (zona multimétamérique). Au cours de l'étude AA-I, jusqu'à 48 semaines, 2,3 % des patients (2,61 pour 100 années-patients) traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib ont signalé un zona. Parmi tous les patients traités par ritlecitinib dans l'analyse des données agrégées de tolérance, incluant notamment l'étude à long terme et une étude sur le vitiligo, le taux de zona était de 1,05 pour 100 années-patients chez les patients traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib. Au cours des études contrôlées contre placebo, jusqu'à 24 semaines, aucune infection grave n'a été rapportée chez les patients sous placebo ou traités par 50 mg de ritlecitinib. La proportion et le taux d'infections graves chez les patients traités par 200/50 mg de ritlecitinib étaient de 0,9 % (2,66 pour 100 années-patients). Au cours de l'étude AA-I, jusqu'à 48 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,8 % des patients (0,86 pour 100 années-patients) traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib. Parmi tous les patients traités par ritlecitinib dans l'analyse des données agrégées de tolérance, incluant notamment l'étude à long terme et une étude sur le vitiligo, la proportion et le taux d'infections graves chez les patients traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib étaient de 1,3 % (0,57 pour 100 années-patients). **Infections opportunistes :** Des infections opportunistes de zona multimétamérique ont été rapportées chez 1 patient (0,50 pour 100 années-patients) traité par 200/50 mg de ritlecitinib au cours des études contrôlées contre placebo, chez aucun patient au cours de l'étude AA-I, jusqu'à 48 semaines, et chez 4 patients (0,12 pour 100 années-patients) traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib dans l'analyse des données agrégées de tolérance, incluant notamment l'étude à long terme et une étude sur le vitiligo. Les cas de zona opportuniste étaient de sévérité légère ou modérée. **Numération des lymphocytes diminuée :** Au cours des études contrôlées contre placebo, jusqu'à 24 semaines, et au cours de l'étude AA-I, jusqu'à 48 semaines, le traitement par ritlecitinib a été associé à une diminution du nombre de lymphocytes. L'impact maximal sur les lymphocytes a été observé au bout de 4 semaines, après quoi la numération des lymphocytes s'est stabilisée à un taux abaissé durant la suite du traitement. Parmi tous les patients traités par ritlecitinib dans l'analyse des données agrégées de tolérance, incluant notamment l'étude à long terme et une étude sur le vitiligo, une NAL  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  a été observée et confirmée chez 3 participants (0,2 %) traités par 50 mg de ritlecitinib. **Numération plaquettaire diminuée :** Au cours des études contrôlées contre placebo, jusqu'à 24 semaines, et au cours de l'étude AA-I, jusqu'à 48 semaines, le traitement par ritlecitinib a été associé à une diminution de la numération plaquettaire. L'impact maximal sur les plaquettes a été observé au bout de 4 semaines, après quoi la numération plaquettaire s'est stabilisée à un taux abaissé avec la poursuite du traitement. Parmi tous les patients traités par ritlecitinib dans l'analyse des données agrégées de tolérance, incluant notamment l'étude à long terme et une étude sur le vitiligo, 2 patients (0,1 %) traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib a présenté une numération plaquettaire confirmée  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ . **Augmentations de la créatine phosphokinase (CPK) :** Au cours des études contrôlées contre placebo, jusqu'à 24 semaines, des cas de CPK sanguine augmentée ont été rapportés chez 2 patients (1,5 %) traités par 50 mg de ritlecitinib. Au cours de l'étude AA-I, jusqu'à 48 semaines, des cas de CPK sanguine augmentée ont été rapportés chez 3,8 % des patients traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib. Des élévations de la CPK  $> 5$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez 2 (0,9 %) des patients traités par placebo et 5 (3,9 %) des patients traités par 50 mg de ritlecitinib. Au cours de l'étude AA-I, jusqu'à 48 semaines, des élévations de la CPK  $> 5$  fois la LSN ont été rapportées chez 6,6 % des patients traités par 50 mg ou plus de ritlecitinib. La plupart des élévations ont été transitoires et aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement. **Transaminases augmentées :** Au cours des études contrôlées contre placebo, jusqu'à 24 semaines, des augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT ( $> 3 \times \text{LSN}$ ) ont été rapportées chez 3 patients (0,9 %) et 2 patients (0,6 %) traités respectivement par 50 mg ou plus de ritlecitinib. La plupart des augmentations ont été transitoires et aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement. **Population pédiatrique :** Au total, 181 adolescents (âgés de 12 à  $< 18$  ans) ont été recrutés dans des études portant sur le ritlecitinib dans le traitement de la pelade. Le profil de sécurité observé chez les adolescents a été similaire à celui de la population adulte. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be); e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)). Luxembourg : Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, 2a, rue Thomas Edison, L-1445 Strassen, Luxembourg, Tél.: (+352) 247-85592, [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/23/1755/001-003. **DÉLIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 02/2025. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.





**Pour les patients de 12 ans et plus,  
atteints d'alopecie areata sévère**



**LITFULO<sup>®</sup>** est approuvé pour le traitement de l'alopecie areata sévère chez les **adultes et les adolescents** de 12 ans ou plus.<sup>1</sup>



**LITFULO<sup>®</sup>** est le **premier** traitement systémique approuvé par l'EMA pour les adolescents atteints d'alopecie areata sévère.<sup>1</sup>



**1 gélule de 50 mg par jour.**<sup>1</sup>



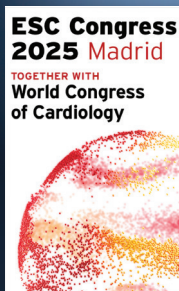
**Mécanisme d'action innovant** par double inhibition sélective et irréversible de la kinase TEC/JAK3.<sup>1</sup>

Effets indésirables du médicament les plus fréquemment rapportés : diarrhée (9,2 %), acné (6,2 %), infections des voies respiratoires supérieures (6,2 %), urticaire (4,6 %), éruption cutanée (3,8 %), folliculite (3,1 %), vertiges (2,3 %) (N = 130).<sup>1</sup>

JAK3=Janus kinase; TEC=tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma.

Il existe un plan de minimisation des risques (PGR) pour LITFULO<sup>®</sup>. Veuillez consulter/télécharger le matériel sur le site web de l'AFMPS : [https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon\\_usage/programme\\_de\\_gestion\\_de\\_risques/rma](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma)

▼ 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 de la notice pour les modalités de déclaration des effets indésirables.



# Post-ESC 2025 Global Health



Le slogan choisi cette année par les organisateurs en dit long sur la place que prennent aujourd'hui les maladies cardiovasculaires dans le paysage de la santé mondiale. La recherche bat son plein et les cardiologues suivent le mouvement en participant massivement à ce congrès de l'European Society of Cardiology. Il faut souligner le nombre record d'essais cliniques présentés et publiés simultanément dans des revues de premier plan, ce qui témoigne de la qualité et de l'importance des résultats.

Dans le numéro d'octobre, nous vous avons présenté quelques thèmes moins connus comme «*Santé mentale et maladies cardiovasculaires*» et l'importance des vaccinations en prévention primaire.

Aujourd'hui, nous ouvrons nos colonnes à la *Société Luxembourgeoise de Cardiologie* et au Dr C. Banu qui, depuis 4 ans, organise une conférence post-ESC à l'attention des absents.

Les Drs L. Visser (Groupe Cardiologique Ettelbruck), C. Banu (SLC), J. Heger (INCCI Luxembourg), le Pr A. Pathak (INCCI Luxembourg) et le Dr J. Beissel (CHL) ont choisi d'évoquer:

- Les dyslipidémies et la Lp(a): mérite-t-elle cet engouement soudain qu'on lui porte?
- Insuffisance cardiaque à FEVG altérée: peut-on faire du neuf avec de l'ancien?
- Patients avec un ICD à haut risque d'arythmies ventriculaires: faut-il augmenter la kaliémie pour améliorer le pronostic?
- Syndromes coronariens chroniques/aigus: monothérapie ou DAPT?
- Quoi de neuf dans l'hypertension artérielle?
- La prévention cardiovasculaire au cœur du débat. ■



Le Dr C. Banu, présidente de la SLC, et le Pr A. Pathak à l'occasion de sa première participation comme orateur à la conférence Post-ESC depuis son arrivée au Luxembourg.

## SAVE THE DATE

Prochain rendez-vous de la Société  
Luxembourgeoise de Cardiologie

***Matinée Guidelines 7 février 2026***



# La Lp(a) dans les maladies cardiovasculaires

## Mérite-t-elle cet engouement soudain?



D'après la présentation  
du Dr Laurent Visser

La lipoprotéine (a) ou Lp(a), décrite en 1963 par Kåre Berg, est aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque causal génétiquement déterminé de maladies cardiovasculaires (MCV) athérosclérotiques. Plusieurs études ont confirmé que la baisse de la Lp(a) était associée à une diminution des événements cardiovasculaires indépendamment de la concentration de LDL-cholestérol. Les traitements actuels des dyslipidémies (statines, ézétimibe, anti-PCSK9) ne diminuent pas ou faiblement le taux de Lp(a), mais des traitements innovants qui réduisent de plus de 90% les taux de Lp(a) sont en phase III. Il « reste » à évaluer leur bénéfice clinique. Finalement, il aura fallu plus de 60 ans pour s'intéresser à la Lp(a) et quelques années en plus pour trouver un traitement. Mérite-t-elle tout l'intérêt qu'on lui porte soudainement? La réponse du Dr Laurent Visser (Groupe Cardiologique Ettelbruck).

La Lp(a) est constituée d'une lipoprotéine de basse densité (LDL) associée à l'apolipoprotéine (a). Cette configuration lui confère des propriétés proathérogènes, proinflammatoires et prothrombotiques distinctes de celles des autres lipoprotéines.

Une particule de Lp(a) est notamment environ six fois plus athérogène qu'une particule de LDL.

Les taux sont déterminés génétiquement et stables tout au long de la vie. Elle serait impliquée dans la survenue de maladies coronariennes, de sténoses de la valve aortique, de maladies artérielles périphériques, d'événements thromboemboliques et de fibrillation auriculaire.

Plusieurs études ont établi le lien continu entre une augmentation du taux sérique de Lp(a) et les risques d'infarctus du myocarde (IDM), d'AVC et de rétrécissements aortiques. Au plus le taux de Lp(a) est élevé, au plus le risque est augmenté.

### Doser chez quelles personnes?

Le dosage doit être pratiqué 1x dans la vie surtout chez des adultes jeunes avec un historique d'accident ischémique

ou des antécédents familiaux de MCV athérosclérotiques prématurées ou chez lesquels les valeurs des paramètres lipidiques usuels expliquent mal la survenue d'un événement coronaire.

Environ 20% à 30% de la population aurait des taux élevés de Lp(a).

Une mise à jour en 2025 des recommandations ESC-EAS 2019 pour la prise en charge des dyslipidémies mentionne qu'un taux de Lp(a) > 50 mg/dL ou 105 nmol/L doit être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire indépendant (classe IIA, niveau B) chez tous les adultes et traité en conséquence.

Malgré cela, le dépistage reste rare en pratique quotidienne, sans doute parce qu'il n'existe pas de traitement validé.

### Comment réduire un taux élevé de Lp(a)?

La première étape est toujours la mise en place de mesures hygiénodietétiques (absence de tabagisme, exercice physique...) et le contrôle du taux de LDL-cholestérol, de l'HTA et du diabète qui n'impactent pas le taux de Lp(a), mais sont indirectement bénéfiques.

Viennent ensuite les médicaments, mais ceux qui sont actuellement disponibles pour traiter les dyslipidémies n'agissent pas (statines, ézétimibe) ou peu sur la Lp(a) avec la niacine (-20%), les anti-PCSK9 (-20 à -30%), l'obicetrapib (-32%) qui se distingue par le fait qu'il abaisse aussi de 36% le taux de LDL-cholestérol et augmente de 140% le taux de HDL-cholestérol dans l'étude de phase III BROOKLYN.

### Trois innovations technologiques prometteuses

**Les «short interfering RNAs»** (siRNAs) ou petits ARN double brin qui empêche la traduction du gène dont il est issu, en l'occurrence le gène de la Lp(a) ce qui bloque l'assemblage de la Lp(a) dans l'hépatocyte. Chez des personnes avec des MCV et un taux de Lp(a) > 200 nmol/L, des réductions > 90% en une seule injection sont obtenues avec l'olpasiran, le lépodisiran et le zerlasiran.

**Les oligonucléotides antisens** sont de courtes séquences d'ADN synthétiques conçues pour bloquer ou modifier la production de protéines en se liant à des ARNm spécifiques. Le pelacarsen réduit de plus de 80% le taux de Lp(a) avec un bon profil

de sécurité dans l'attente de l'étude HORIZON qui dira si cette réduction se traduit par une diminution des MACE.

**Un inhibiteur de la formation de Lp(a)**, le muvalaplin per os, agit en dissociant la relation entre l'apoA et l'apoB.

Dans une étude de phase II, la réduction de la Lp(a) atteint 86% chez des patients avec des taux initiaux  $\geq 175$

nmol/L et souffrant d'une MCV établie, de diabète ou d'hypercholestérolémie familiale<sup>1</sup>.

### Rendez-vous dans 2 ans?

Des traitements innovants nous arrivent pour traiter les patients avec des taux de Lp(a) élevés qui majorent leur risque cardiovasculaire. Cependant, on ignore encore si la réduction du taux se traduira par un bénéfice clinique ou s'accompagnera d'effets indésirables impré-

vus. En filigrane, il reste des questions ouvertes:

- Le bénéfice clinique se verra-t-il aussi en prévention primaire?
- Jusqu'où faudra-t-il abaisser le taux de Lp(a)?
- Se dirige-t-on vers une polypill associant une statine, un anti-PCSK9 et un anti-Lp(a)? ■

#### Référence:

1. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2025;333(3):222-231. doi:10.1001/jama.2024.24017

## Insuffisance cardiaque à FEVG altérée Peut-on faire du neuf avec de l'ancien?

Par ces temps de recyclage, tout est permis, même aller rechercher un digitale des années 2000 pour mener une étude chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFER). Tout cardiologue qui se respecte aura déjà levé les yeux au ciel en se disant qu'il existe un traitement moderne et validé qui fonctionne très bien. Alors que cherchaient à prouver les investigateurs de l'étude DIGIT-HF? Les explications du Dr C. Banu (SLC).



D'après la présentation  
du Dr Cristiana Banu

Une étude de William Withering, publiée en 1785 sous le titre «*An account of the Foxglove*», a positionné la digitale (*Digitalis purpurea*) dans notre pharmacopée pour le traitement du «*dropsy*» (œdème ou, plus largement, insuffisance cardiaque). Une seule étude avec la digoxine dans l'IC (DIG, 1997) a montré un effet neutre sur la mortalité et des difficultés d'ajustement de doses du fait de la marge étroite entre efficacité et toxicité. Aujourd'hui, DIGIT-HF évalue la digitoxine.

### Digitoxine + traitement standard

DIGIT-HF<sup>1</sup> est un essai mené chez 1212 patients (âge moyen: 66 ans) avec une ICFEr symptomatique (classe II de la NYHA et FEVG  $\leq 30\%$  ou classe III-IV et FEVG  $\leq 40\%$ ). Ils ont été randomisés pour recevoir la digitoxine en titration (dose finale cible de 8-18 ng/ml) ou un

placebo + traitement standard. La FEVG moyenne était de 29% et 70% des patients étaient en classe III. Le traitement contemporain de l'IC était bien conduit avec 95% des patients sous bêta-bloquants, 76% sous ARM, 40% sous ARNI, 64% avec un défibrillateur, etc.

### Un bénéfice significatif

Avec un suivi médian de 36 mois, 39,5% des patients sous digitoxine rencontrent le critère principal (décès de toutes causes et hospitalisations pour aggravation de l'IC) vs 44,1% sous placebo (OR = 0,82; p = 0,03, NNT = 22). Le critère principal est positif dans tous les sous-groupes prédéfinis, mais les patients avec une fréquence cardiaque  $\geq 75$  bpm ou une PAS  $\leq 120$  mmHg semblent plus en bénéficier. Des événements indésirables sévères sont survenus chez 4,7% des patients sous digitoxine vs 2,8% sous placebo.

### Une étude positive, mais que faire du résultat?

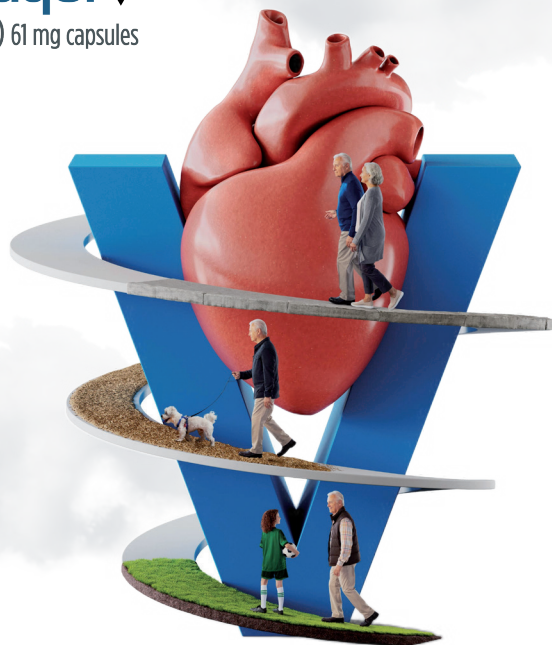
Pour le Dr Banu, «la digitoxine réduit de 18% la mortalité de toutes causes et les hospitalisations pour aggravation de l'IC, ce qui n'est pas négligeable.» Le bénéfice est présent dans tous les sous-groupes. La digitoxine apparaît sûre d'emploi et, en tout cas, plus sûre que la digoxine en raison de son métabolisme entérohépatique. Elle peut devenir une option supplémentaire en cas de ICFEr avec une FA ou une FC élevée.

Deux bémols: la digitoxine n'est pas disponible au Luxembourg et il faudra plus de données pour que l'ESC accepte de changer ses recommandations... ■

#### Référence:

1. Bavendiek U, et al. ESC 2025 Hotline 1. Eur J Heart Fail. 2025 Mar;27(3):606-608. doi : 10.1002/ehf.3575.





ONE pill, ONCE daily  
**VYNDAQEL®**

**The only ATTR-CM treatment with**  
**5 years of survival and safety data.<sup>1,2\*</sup>**

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Health care professionals are asked to report any suspected adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Vyndaqel 20 mg and 61 mg soft capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each 20 mg soft capsule contains 20 mg of micronized tafamidis meglumine equivalent to 12.2 mg tafamidis. Each 61 mg soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis. **Excipient with known effect:** Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E 420). **PHARMACEUTICAL FORM:** Soft capsule. 20 mg: Yellow, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule imprinted with "VYN 20" in red. 61 mg: Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with "VYN 61" in white. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** Vyndaqel 20 mg is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment. Vyndaqel 61 mg is indicated for the treatment of wildtype or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). **Posology and method of administration:** Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy (ATTRPN) or patients with amyloidosis or cardiomyopathy. When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wildtype or hereditary. **Posology:** 20 mg: The recommended dose of tafamidis meglumine is 20 mg orally once daily. Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. 61 mg: The recommended dose is one capsule of Vyndaqel 61 mg (tafamidis) orally once daily. Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. Vyndaqel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV. If vomiting occurs after dosing, and the intact Vyndaqel capsule is identified, then an additional dose of Vyndaqel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of dosing the next day as usual. **Special populations: Elderly:** No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years). **Hepatic and renal impairment:** No dosage adjustment is required for patients with renal or mild and moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis (meglumine) has not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended. **Paediatric population:** There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population. **Method of administration:** Oral use. The soft capsules should be swallowed whole and not crushed or cut. Vyndaqel may be taken with or without food. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed. **Special warnings and precautions for use:** Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking tafamidis (meglumine) and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis (meglumine). Tafamidis (meglumine) should be added to the standard of care for the treatment of patients with ATTRPN or with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis (meglumine) in organ transplantation, tafamidis (meglumine) should be discontinued in patients who undergo organ transplantation. Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur. This medicinal product contains no more than 44 mg sorbitol in each capsule. Sorbitol is a source of fructose. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. *In vitro* tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) with IC50=1.16 µM and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib). In a clinical study in healthy participants, the exposure of the BCRP substrate rosuvastatin increased approximately 2-fold following multiple doses of 61 mg tafamidis daily dosing. Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with IC50=2.9 µM and IC50=2.36 µM, respectively, and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Based on *in vitro* data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1.25 for the tafamidis meglumine 20 mg dose or tafamidis 61 mg dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions. No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis (meglumine). **Laboratory test abnormality:** Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from transthyretin (TTR) due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed. **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** 20 mg: The overall clinical data reflect exposure of 127 patients with ATTRPN to 20 mg of tafamidis meglumine administered daily for an average of 538 days (ranging from 15 to 994 days). The adverse reactions were generally mild or moderate in severity. 61 mg: The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebo-controlled trial in patients diagnosed with ATTR-CM. The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo. The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence [8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established. Safety data for tafamidis 61 mg are available from its open-label long-term extension study. **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), and Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. 20 mg: Adverse reactions reported from the clinical programme in the listing below reflect the rates at which they occurred in the Phase 3, double-blind, placebo-controlled study (Fx-005). **Frequency by System Organ Class: Infections and infestations:** Very Common: Urinary tract infection. **Gastrointestinal disorders:** Very Common: Diarrhoea; Upper abdominal pain. 61 mg: Adverse reactions listed in the listing below are from cumulative clinical data in ATTR-CM participants. **Frequency by System Organ Class: Gastrointestinal disorders:** Common: Diarrhoea. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rash, Pruritus. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, Galiléeaan - Avenue Galilée 5/03, 1210 Brussels (website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - [www.notifierunefetindesirable.be](mailto:www.notifierunefetindesirable.be); e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/11/717/001 to 004. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 02/2025. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

# Patients avec un ICD à haut risque d'arythmies ventriculaires

## Augmenter la kaliémie pour améliorer le pronostic?

L'étude POTCAST répond à cette question en montrant qu'une augmentation de la kaliémie jusqu'à 4,5-5,0 mmol/L réduit le risque d'événements liés aux arythmies ventriculaires et à l'insuffisance cardiaque, sans problème de sécurité. Même si l'étude souffre de limitations, c'est une stratégie simple et peu coûteuse qui donne de bons résultats, présentés par le Pr C. Jons (Danemark), publiés dans le NEJM et commentés par le Dr C. Banu (SLC).

Les variations du K augmentent le risque d'arythmies ventriculaires. Chez les patients cardiaques, une kaliémie «normale-basse» peut augmenter ce risque, soulignant l'importance de maintenir une kaliémie dans la zone «normale-haute» entre 4,5 et 5,0 mmol/L. Or, un nombre significatif de patients ont une hypokaliémie. L'étude POTCAST<sup>1</sup> a regardé si une stratégie d'augmentation du K diminuait le risque d'arythmies graves chez des patients à haut risque équipés d'un défibrillateur cardiaque.

### Une cible en K de 4,5-5 mmol/L

L'étude a inclus 1.200 patients (âge moyen: 63 ans, ICD 56%, LVEF 45%, IC 64%) avec une kaliémie  $\leq 4,3$  mmol/L. Un critère d'exclusion était un eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ils ont été randomisés pour bénéficier ou non d'une stratégie d'augmentation du potassium + traitement standard jusqu'à obtenir une kaliémie normale-haute (4,5-5 mmol/L), au moyen d'une supplémentation en K, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes et/ou des conseils diététiques.

Les traitements comportaient notamment des ARM (38%), des IEC/ARB/ARNI (71%), des bêta-bloquants (81%) et des diurétiques (24%). La durée moyenne de la titration était de 85 jours avec une augmentation d'environ 0,3 mmol/L. Le critère principal est un composite de tachycardie ventriculaire (TV) soutenue, thérapie DAI appropriée, hospitalisation



pour arythmies ou insuffisance cardiaque ou mortalité de toutes causes.

### Une réduction de 25% des tachycardies ventriculaires

Avec une durée de suivi médiane de 39,6 mois, le critère principal est rencontré chez 22,7% des patients du groupe intervention vs 29,2% du groupe contrôle (HR = 0,76, p = 0,01). La réduction du risque était principalement due à une réduction de 25% des TV. L'incidence d'hospitalisations et la mortalité étaient réduites dans le groupe intervention (HR = 0,63 et 0,85). Le bénéfice est présent dans tous les sous-groupes analysés. La créatinine plasmatique est augmentée d'environ 4  $\mu$ mol/l

dans le groupe intervention de même que le nombre d'hospitalisations pour hypokaliémies/hyperkaliémies et insuffisances rénales.

### Une stratégie bénéfique

Le critère composite est réduit de 24% surtout pour les TV. L'étude comporte des limitations (sélection de patients avec ICD...), mais pour le Dr Banu, l'intervention est simple à mettre en œuvre, sûre d'emploi et peu coûteuse. Dès lors c'est à considérer. ■

#### Référence:

1. Jøns C, et al. ESC 2025. Hotline. POTCAST Study Group. N Engl J Med 2025 Aug 29. DOI: 10.1056/NEJMoa2509542

# Cardiologie interventionnelle



D'après la présentation  
du Dr Joé Heger

Dans son exposé, le Dr Heger (INCCI, Luxembourg) avait choisi pour thème la double thérapie antiagrégante plaquettaire (DAPT), qui combine l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P2Y12, dans les syndromes coronariens chroniques/aigus (SCC/SCA) et le choc cardiogénique, dans les études:

- AQUATIC chez des patients à haut

risque ischémique avec un SCC ;

- NEO-MINDSET avec le DAPT en durée ultra-courte dans le SCA ;

- TARGET-FIRST avec le DAPT en durée courte dans le SCA à faible risque ischémique ;

- TAILORED-CHIP avec le DAPT en mode individualisé dans le risque ischémique élevé ;

- DAPT-SHOCK-AMI avec le DAPT dans le choc cardiogénique chez des patients sélectionnés. ■

## SCC et anticoagulation au long cours

### Clap de fin pour l'aspirine dans AQUATIC

L'étude AQUATIC 2025<sup>1</sup> a regardé s'il fallait vraiment ajouter l'aspirine à un traitement anticoagulant chez des patients avec un SCC, stenté et à haut risque d'événements athérombotiques. Au total, 872 patients (âge moyen: 72 ans, AMI: 72%, FA: 89%) ont été randomisés pour recevoir un anticoagulant oral (OAC) ± aspirine. L'essai a été interrompu prématurément après un suivi médian de 2,2 ans en raison d'une surmortalité de toutes causes dans le groupe aspirine. Le critère principal (composite de décès cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'embolies systémiques, de revascularisations coronariennes ou d'ischémies aiguës des membres) était rencontré (16,9% sous aspirine vs 12,1% sous placebo; HRa = 1,53, p = 0,019), mais la mortalité de toutes causes était plus importante sous aspirine (13,4% vs 8,4%, HR = 1,72, p = 0,010) de même que les saignements majeurs (10,2% sous aspirine vs 3,4% sous placebo) avec un risque 3x plus élevé sous aspirine (HR = 3,35).

Pour le Pr Gilard, «jusqu'à présent, l'aspirine avait toujours été prescrite sans trop se poser de questions, mais aujourd'hui, AQUATIC montre clairement qu'elle doit



être arrêtée et les recommandations ESC adaptées dans ce sens.» ■

Référence:

1. Lemesle G, et al. N Engl J Med. 30 août 2025;NEJMoa 2507532

## SCA et DAPT sur 12 mois L'aspirine en durée ultra courte?

Une DAPT pendant 12 mois est recommandée après un SCA stenté bien qu'il existe des preuves que la désescalade vers une monothérapie antiplaquettaire peut réduire le risque de saignement. L'étude NEO-MINDSET<sup>1</sup> a inclus 3.410 patients avec un SCA stenté, randomisé dans les 4 premiers jours d'hospitalisation pour arrêter l'aspirine et recevoir un inhibiteur de P2Y12 (ticagrelor ou prasugrel) ou poursuivre une DAPT

(aspirine + ticagrelor ou prasugrel) pendant 12 mois. Le critère principal (composite des décès, IDM, AVC ou revascularisation coronaire urgente du vaisseau cible) est rencontré chez 7,0% des patients sous monothérapie et 5,5% sous DAPT (HR = 1,28) ce qui ne répond pas aux critères prédéfinis de non-infériorité (p = 0,11). L'analyse a révélé une différence de risque de +1,5 point de pourcentage au cours des 30 premiers jours et de 0,0 point de pourcentage entre 30 jours et 12 mois pour la monothérapie par rapport à la DAPT.

### Effet sur le critère hémorragique

Un saignement majeur ou non majeur cliniquement significatif est survenu chez 2,0% des patients en monothérapie et 4,9% sous DAPT. La différence de risque était de -0,8 point de pourcentage au cours des 30 premiers jours et



de -2,2 points de pourcentage entre 30 jours et 12 mois pour la monothérapie par rapport à la DAPT.

### Pas de non-infériorité de la monothérapie

L'étude ne permet pas de conclure à la non-infériorité de la monothérapie sans aspirine instaurée immédiatement après l'ICP. L'excès de risque ischémique avec la monothérapie survient au cours des 30 premiers jours, avec des résultats comparables par la suite. Les saignements semblaient plus faibles à 30 jours et à 12 mois avec la monothérapie. ■

Référence:  
1. Lemos P, et al. ESC 2025;#HOT LINE 7.

### SCA et DAPT sur 12 mois L'aspirine en durée courte?

À partir du moment où une durée ultra-courte d'aspirine n'a pas fait ses preuves, pourquoi ne pas se donner 1 mois? L'étude TARGET-FIRST<sup>1</sup> a comparé 11 mois d'une monothérapie par iP2Y12 à une DAPT standard chez 1942 patients avec un STEMI ou un NSTEMI ayant bénéficié d'une revascularisation complète dans les 7 jours par stent et ayant suivi un mois de DAPT sans événement secondaire. Le critère principal (composite de décès de toutes causes, IDM, thrombose de stent, AVC, saignement de type 3/5 (BARC) à 11 mois a été rencontré chez 2,10% des patients sous iP2Y12 en monothérapie et 2,18% sous DAPT ( $p = 0,021$  pour la non-infériorité). Un IDM est survenu chez 0,7% des patients vs 1,1%, une thrombose de stent certaine/probable chez 0,1% vs 0,0%. Une hémorragie BARC de type 3/5 est survenue chez 0,7% des patients de chaque groupe.

### Un arrêt à 1 mois est à considérer

L'étude montre que le passage à une monothérapie par iP2Y12 maintient la

protection contre les événements ischémiques tout en réduisant les saignements de 50%, soit une non-infériorité sur le critère ischémique/hémorragique et une supériorité sur les événements hémorragiques chez des patients avec un IDM à risque faible/intermédiaire. ■

Référence:  
1. Tarantini G, et al. ESC 2025;#HOT LINE 7.

### SCA et DAPT Un traitement individualisé et modulé en intensité?

L'étude TAILORED-CHIP<sup>1</sup> a regardé chez 2.018 patients si un traitement antiplaquettaire modulé en intensité, c'est-à-dire une inhibition plus forte en phase précoce (dose faible de ticagrelor plus aspirine) et une inhibition plus faible en phase tardive (clopidogrel seul), était meilleur qu'une DAPT standard (aspirine + clopidogrel). Le critère principal était un composite de décès de toutes causes, IDM, AVC, thromboses de stent, revascularisations urgentes et saignement cliniquement pertinent (type BARC 2, 3 ou 5) à 12 mois. Le résultat n'était pas significativement différent entre les groupes (10,5% des patients sous traitement modulé et 8,8% des patients sous DAPT standard ( $HR = 1,19$ ,  $p = 0,21$ )). L'incidence des événements ischémiques majeurs à 12 mois ne différait pas non plus (3,9% vs 5,0%,  $HR = 0,78$ ,  $p = 0,25$ ). Cependant, l'incidence des saignements cliniquement significatifs était plus élevée sous traitement personnalisé que sous DAPT (7,2% vs 4,8%,  $p = 0,002$ ).

### Pas d'intérêt pour 1 traitement individualisé

Pour l'orateur, «un DAPT modulé n'apporte pas de bénéfice clinique net chez les patients bénéficiant d'une ICP complexe à haut risque ischémique. Nous avons observé une augmentation des complications hémorragiques sans réduction des événements ischémiques, ce qui remet en

cause l'idée que "more is better". La DAPT standard d'une durée de 12 mois reste indiquée». ■

Référence:  
1. Park D-W, et al. ESC 2025;#HOT LINE 7.

### Choc cardiogénique sur IDM Un anti-plaquettaire per os ou IV?

Dans le choc cardiogénique (CC) sur IDM, une inhibition plaquettaire précoce et efficace est essentielle à la reperfusion. Le problème est que peu de données sont publiées du fait que les grandes études n'ont pas inclus de patients avec un CC. Actuellement, le ticagrelor est administré per os, mais le cangrélor IV peut résoudre les problèmes liés à un CC, notamment une mauvaise absorption et une altération du métabolisme hépatique. L'étude DAPT-SHOCK-AMI<sup>1</sup> a comparé l'efficacité et la sécurité du cangrélor IV au ticagrelor per os écrasé chez 605 patients avec un IDM avec indication d'ICP primaire d'urgence et CC. À 30 jours, le critère principal (décès de toutes causes, IDM, AVC) n'était pas atteint (37,6% vs 41,0% sous ticagrelor;  $p$  de non-infériorité = 0,13). L'incidence de la mortalité de toutes causes à 12 mois était de 43,6% sous cangrélor et 49,2% sous ticagrelor. L'incidence des saignements majeurs à 30 jours était de 6,4% sous cangrélor et de 5,2% sous ticagrelor ( $p = 0,53$ ).

### Le cangrélor IV prometteur

Pour le Prof Deepak Bhatt (New York), «le cangrélor IV a permis une inhibition plaquettaire immédiate et efficace, et a amélioré plusieurs critères cliniques secondaires et exploratoires sans augmenter les saignements majeurs. Mais il n'a pas démontré la non-infériorité. Sous réserve de confirmation, le cangrélor IV pourrait être une option majeure dans le CC». ■

Référence:  
1. Motovska Z, et al. ESC 2025;#HOT LINE 7.

# NOUVEAU AU LUXEMBOURG

Déjà reconnu en Belgique, maintenant  
disponible chez vous !



Avec **VISTA-D<sup>3</sup>**  
maintenez un niveau optimal  
de vitamine D chez vos patients



Demandez vos  
échantillons ici

- ➔ **QUOTIDIEN** : 1 comprimé par jour
- ➔ **FOND SOUS LA LANGUE** en moins de 2 minutes
- ➔ **NOMBREUX DOSAGES** adaptés à tous vos patients
- ➔ **PACK PROMO** : 6 mois de prise en une prescription

Existe aussi en :

400ui

600ui

800ui

1000ui

2000ui

3000ui

Ce produit est un complément alimentaire

## ESC 2025

# Quelles sont les nouveautés dans l'hypertension artérielle ?

Pour répondre à la question, le Pr Atul Pathak (INCCI, Luxembourg) avait choisi d'évoquer :

- Deux façons d'agir sur le système rénine-angiotensine-aldostérone avec les petits ARN interférents et les inhibiteurs de l'aldostérone synthase.
- Le potentiel d'une quadrithérapie dans l'étude QUADRO où l'ajout de bisoprolol au trio amlodipine, indapamide, périndopril pour former les «Fantastic Four», est plus efficace que le trio à lui tout seul dans l'hypertension résistante.
- Les dosages d'antihypertenseurs au-



*D'après la présentation du Pr Atul Pathak*

jourd'hui disponibles pour s'assurer de l'adhérence comme le montre cette étude chez les personnes très âgées institutionnalisées.

- La possibilité d'adapter les traitements selon l'âge et l'ethnie des patients. ■

## Une autre façon de réguler la pression artérielle Agir sur la synthèse d'aldostérone

Le baxdrostat (BAX), un inhibiteur sélectif de l'aldostérone synthase, agit sur la production d'aldostérone. C'est ce que réalisent les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes, mais avec des effets secondaires limitants. L'étude BaxHTN<sup>1</sup> a inclus 794 patients avec une HTA non contrôlée (PAS entre 140 et 170 mmHg malgré 2 antihypertenseurs à dose maximale tolérée) ou résistante (même pression systolique avec au moins 3 médicaments incluant un diurétique) randomisés pour recevoir le BAX à 2 doses (1 ou 2 mg) 1x/j ou un placebo pendant 12 semaines.

À S12, les réductions de la PAS en position assise, ajustées au placebo, par rapport aux valeurs initiales étaient de -8,7 mmHg (1 mg) et de -9,8 mmHg (2 mg) ( $p < 0,0001$  dans les deux cas). Les changements observés sous BAX étaient cohérents dans tous les sous-groupes prédéfinis.

Dans une analyse exploratoire, les réductions moyennes de la PAS ambulatoire sur 24 heures et de la PAS nocturne étaient substantielles (réductions ajustées de -16,9 et -11,7 mmHg, respectivement) après 12 semaines. La proportion de patients avec une PAS contrôlée ( $< 130$  mmHg) était de 39,4% sous BAX 1 mg, 40% sous BAX 2

mg et 18,7% sous placebo.

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 3,4% des patients sous BAX 2 mg et 2,7% sous placebo.

Une hyperkaliémie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,8% des patients sous BAX 1 mg.

### Une belle option à considérer

Pour le Pr Pathak, «les réductions de PA sont supérieures à celles obtenues avec le zilebesiran, mais comparables à celles obtenues avec la spironolactone. On observe une durabilité de l'effet de l'ordre de 7 à 8 semaines. Le bémol est la sécurité



d'emploi avec un risque d'hyperkaliémie qui n'est pas très préoccupant dans l'essai clinique, mais pourrait le devenir en vie réelle. En résumé, nous avons avec le BAX un effet sur le récepteur aux minéralocorticoïdes, mais aussi une modulation de l'expression génique qui va contribuer à la synthèse du récepteur». ■

### Référence:

1. Williams B, et al. ESC 2025;#HOT LINE 4.



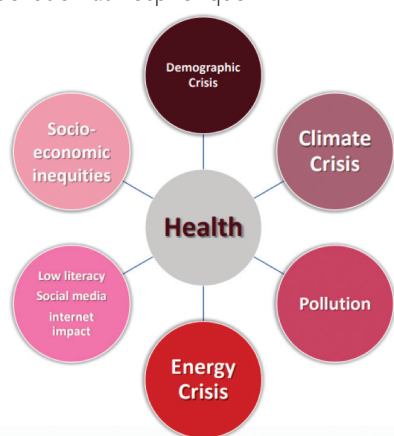
# La prévention cardiovasculaire au cœur du débat

L'étude «Global Burden of Disease» (GBD) 2023, une étude collaborative multinationale, a quantifié dans 204 pays et régions entre 1990 et 2023, la charge de morbidité due à 375 maladies, dont les maladies cardiovasculaires (MCV), et identifié les facteurs de changement sur la même période. Les conclusions sont claires: les MCV sont la principale cause de DALYs (années de vie saines perdues en raison de maladies, blessures ou décès). Un tableau de la situation dans le monde et les actions mises en place par la Commission Européenne et le Grand-Duché de Luxembourg, présentés par le Dr J. Beissel (CHL).



D'après la présentation  
du Dr Jean Beissel

En 2023, on comptait 437 millions de DALYs pour cause de MCV dans le monde, soit une augmentation de 1,4 fois par rapport à 1990 (292 à 344 millions). Les cardiopathies ischémiques, les hémorragies intracérébrales, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les cardiopathies hypertensives étaient les principales causes cardiovasculaires. Le nombre de décès par MCV a augmenté à l'échelle mondiale, passant de 13,1 millions en 1990 à 19,2 millions en 2023. Le nombre de cas a plus que doublé, passant de 311 millions en 1990 à 626 millions en 2023. Près de 80% de la morbidité est imputable à des facteurs de risque modifiables comme l'hypertension artérielle, l'alimentation, un taux élevé de LDL-cholestérol et la pollution atmosphérique.



Depuis 1990, les changements dans l'exposition aux facteurs de risque modifiables ont eu des effets mitigés sur la charge de MCV. L'augmentation du BMI, de la glycémie à jeun et de la sédentarité a entraîné une charge plus élevée, tandis que la réduction du tabagisme a

atténué certaines de ces augmentations. La croissance démographique et le vieillissement de la population ont été les principaux facteurs de l'augmentation de la charge depuis 1990.

## La réaction de la Commission européenne

En décembre 2024, les 27 ministres ont adopté un plan visant à prendre des mesures globales pour réduire la prévalence des MCV dans l'UE, en mettant l'accent sur la promotion et la prévention de la santé, mais aussi sur le dépistage précoce, le traitement, la rééducation et les progrès de la recherche et de l'innovation. L'ESC s'est déclarée solidaire, soulignant que *la prévention est la stratégie la plus «cost-effective» pour améliorer la santé globale, mais qu'elle est aujourd'hui tout à fait insuffisante.*

## Le GDL à Madrid

Dans sa présentation, le Dr A. Abreu (Portugal) a cité en exemple le «*Plan national maladies cardio-neuro-vascu-*

*lares (PNMC)*» introduit au Grand-Duché pour la période 2023-2027. Il vise à réduire significativement la morbi-mortalité due à ces maladies qui sont la première cause de mortalité dans le pays.

L'objectif est notamment:

- une réduction relative de 25% du risque de décès prématurés par maladies cardio-vasculaires et par diabète;
- Une réduction relative de 30% de la moyenne de sel consommé dans la population;
- Une réduction relative de 30% de la prévalence du tabagisme actif chez les adultes;
- Une réduction relative de 25% de la prévalence de l'hypertension artérielle.

On pourrait en conclure que la situation est grave, mais pas désespérée, notamment au GDL... ■

## Référence:

1. Abreu A., et al. ESC 2025. National preventive strategies: what did we learn <https://esc365.escardio.org/presentation/297853?resource=slide>



# AMVUTTRA®: la référence dans l'hATTR-PN maintenant approuvée dans l'ATTR-CM

Une nouvelle étape vient d'être franchie dans l'amylose, avec l'approbation européenne pour le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie (ATTR-CM)<sup>1</sup>.

Cette autorisation élargit l'indication d'AMVUTTRA®, qui devient désormais le premier et le seul traitement par ARN interférent approuvé par l'autorité de régulation européenne pour le traitement des manifestations cardiomyopathiques de l'amylose ATTR et des manifestations polyneuropathiques de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) chez l'adulte.

HELIOS-B<sup>2</sup> est l'étude de phase 3 qui a évalué et démontré l'efficacité et la sécurité d'AMVUTTRA dans l'indication ATTR-CM. HELIOS-B montre que le vutrisiran réduit de manière fiable la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire, ainsi que le risque d'hospitalisations cardiovasculaires, d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de consultations urgentes pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo chez les patients atteints d'ATTR-CM.

Une nouvelle étape vient d'être franchie dans l'amylose, avec l'approbation européenne pour le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie (ATTR-CM).

## Des affections étroitement liées

Au Luxembourg, AMVUTTRA® est déjà remboursé pour la forme héréditaire d'ATTR avec polyneuropathie de stade 1 et 2 (hATTR-PN), y compris les patients atteints de cardiomyopathie, et à l'heure de rédiger ces lignes, le laboratoire Alnylam est en négociation avec les autorités pour le remboursement dans l'ATTR-CM.

Nous avons déjà abordé dans *Semper Luxembourg* le tableau clinique à la fois cardiologique et neurologique de l'amylose ATTR, et l'on sait que la plupart des patients atteints d'ATTR héréditaire avec cardiomyopathie présentent également une polyneuropathie<sup>3</sup>.

## HELIOS-B: données supplémentaires à l'ESC 2025<sup>4</sup>

Lors du tout récent congrès de la Société Européenne de Cardiologie, le Pr Pablo Garcia-Pavia a encore présenté lors d'une session orale des données issues de 12 mois de suivi de l'extension en mode ouvert de l'étude HELIOS-B, démontrant les bénéfices cardiovasculaires à long terme d'AMVUTTRA® dans l'ATTR-CM.

Ces données reflètent les résultats du traitement sur une période pouvant aller jusqu'à 48 mois, y compris la période initiale en double aveugle de

33 à 36 mois, et soulignent le bénéfice clinique continu d'AMVUTTRA®, avec notamment une réduction de 37% du risque de survenue du critère d'évaluation composite de mortalité toutes causes confondues ou d'un premier événement cardiovasculaire (CV) dans la population globale ( $p < 0,001$ ) et une réduction de 42% du risque dans le groupe en monothérapie ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats confortent le potentiel d'AMVUTTRA® en tant que traitement de première intention pour les patients atteints d'ATTR-CM. AMVUTTRA® a également réduit la mortalité globale de 37% dans la population globale de l'étude ( $p < 0,01$ ) et de 39% dans le groupe en monothérapie ( $p < 0,01$ ) au cours de cette même période.

Ces résultats ont été observés chez un groupe de patients représentatif de la population actuelle atteinte d'ATTR-CM, y compris des patients recevant simultanément les traitements de référence disponibles jusqu'à présent. ■

Pr Pablo Garcia-Pavia, group leader du Spanish Cardiovascular Research Network (CIBERCV, Madrid): «La nature irréversible de la progression de la maladie, associée aux bénéfices cliniques à long terme observés chez les patients traités par vutrisiran pendant 48 mois, souligne l'importance d'un traitement précoce et confirme le rôle du vutrisiran en tant que traitement de première intention pour l'ATTR-CM.»

# Pour un diagnostic précoce des amyloses à transthyrétine

Avant l'été, le Professeur Alain Maertens de Noordhout (CHU de Liège) était présent à Luxembourg à l'invitation du laboratoire Alnylam pour faire le point sur l'importance d'un diagnostic précoce des ATTR. Une double priorité, lorsque l'on sait que 25% des patients symptomatiques atteints d'ATTR présentent un phénotype mixte avec des symptômes combinés de polyneuropathie et de cardiomyopathie.



Ainsi, dans l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR), les dépôts toxiques de transthyrétine débutent des années avant l'apparition des symptômes. La perte des petites fibres nerveuses entraînant un dysfonctionnement autonome et sensoriel est l'une des premières manifestations de l'hATTR. Les nerfs autonomes périphériques sont souvent touchés dès le début de la maladie, avec la survenue de déficits sensoriels, avant que l'atteinte des nerfs moteurs ne soit évidente<sup>5</sup>.

Les symptômes autonomes précoces peuvent donc orienter vers un diagnostic de hATTR dans le cadre du différentiel avec d'autres neuropathies progressives. Ceux-ci sont divers: manifestations oculaires, digestives, troubles de la vasorégulation, symptômes génito-urinaires, altération de la sudation, et évidemment les manifestations cardiovasculaires. L'atteinte autonome, la progression progressive et la présence d'une atteinte cardiaque doivent orienter vers une ATTR avec polyneuropathie.

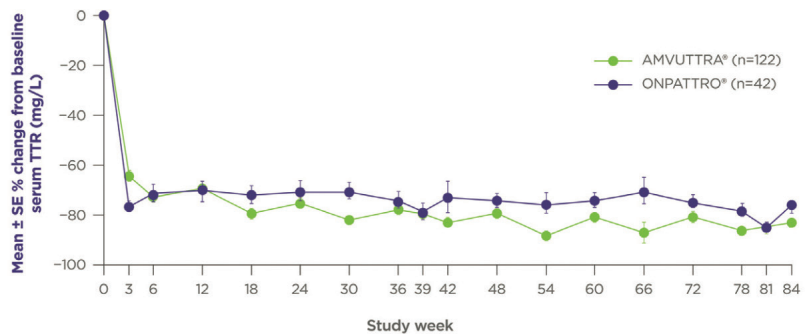
## HELIOS-A<sup>7</sup>: étude phare dans l'hATTR avec polyneuropathie

Comme le montre le graphique ci-dessous, ce sont les résultats de l'étude clinique randomisée HELIOS-A qui ont confirmé la non-infériorité du vutrisiran (voie sous-cutanée, sans prémédication, tous les trois mois) par rapport au patrisiran (voie intraveineuse avec une prémédication, toutes les trois semaines). On observe un *knock-down* rapide du

TTR dès le jour 22, et une réduction moyenne de 88% des taux sériques de TTR à 18 mois de traitement, assortie d'une réduction subséquente significative du NT-proBNP, mesure de référence du stress cardiaque.

Par ailleurs, souligne le Pr Maertens de Noordhout, ces résultats s'accompagnaient d'une bonne tolérance pour le vutrisiran, la majorité des effets indésirables étant légers ou modérés au cours de la période de traitement de 18 mois. ■

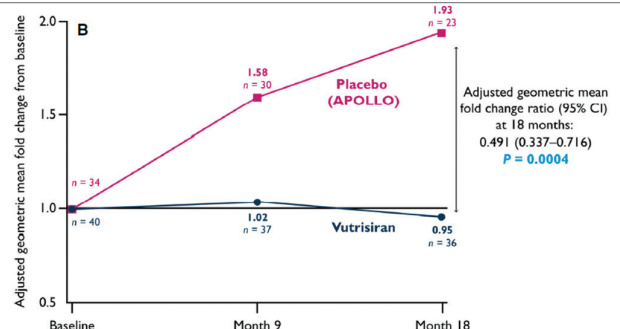
### UN KNOCK-DOWN RAPIDE DU TTR TOXIQUE DÈS LE JOUR 22 ET UNE RÉDUCTION MOYENNE DE 88% À 18 MOIS DE TRAITEMENT



Adapté d'après Adams, D. et al. 2023.

Dans l'amyloïdose hATTR, les manifestations cardiovasculaires peuvent être liées à la fois aux dépôts amyloïdes au niveau des tissus cardiaques et à l'atteinte autonome<sup>6</sup>, avec notamment une hypotension orthostatique, une réduction de la sensibilité baroréflexe, une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque ainsi que des troubles du rythme.

Difference compared to baseline of NT-ProBNP (subgroup with cardiomyopathie)\*





# L'expérience de la région Nord du Grand-Duché de Luxembourg

Pour le Dr Frank Huber (Groupe Neurologique du Nord, CNDH Ettelbruck, invité pour l'occasion à partager son expérience, il s'agit d'être particulièrement vigilant au Luxembourg, pour diagnostiquer à temps les hATTR, qui connaissent des spécificités régionales importantes.

Ainsi, en 2016, la prévalence de l'hATTRv due au variant p.Val50Met au Portugal était de 22,93/100 000 adultes (IC à 95%: 21,90-23,99).

Et dans certaines régions du nord du Portugal, notamment, telles que Póvoa do Varzim et Vila do Conde, le taux de prévalence brut de l'ATTR-PN en 1991 a été estimé à 1 pour 1108 habitants.

Avec 16% de résidents luxembourgeois d'ascendance portugaise, dont une grande partie originaire du nord du Portugal, les cas sont nombreux, avec un âge de début moyen à 33 ans (*early onset*), plus précoce que chez les patients d'ascendance française.

Deux cas cliniques présentés par le Dr Huber attestent ainsi de la place du vutrisiran dans des hATTR avec mutation Val30Met, et de l'importance de penser à l'amyloïdose, qui n'est pas rare au Luxembourg compte tenu de la population portugaise.

Il faut donc avoir ce diagnostic présent à l'esprit, et «*y penser même sans ancêtres portugais ni antécédents familiaux*», souligne Frank Huber, qui invite aussi à se méfier des «*fausses PIDC (polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique)*» ne répondant pas au traitement immunomodulateur.

Le neurologue ettelbruckois plaide également pour une **prise en charge multidisciplinaire** incluant neurologue, gastroentérologue, cardiologue et le cas échéant algologue ou chirurgien, dans l'optique d'une greffe hépatique, car l'amyloïdose doit être considérée comme une maladie systémique.

Enfin, s'agissant d'une affection héréditaire, il est important de **suivre l'environnement familial**, en suivant régulièrement les porteurs sains par des biopsies cutanées, combinées à une scintigraphie osseuse DPD afin d'augmenter la sensibilité et, en cas de positivité, de rechercher une hyperfixation au niveau du myocarde. ■

Dr R. Dehesbaye, pour  
Semper Luxembourg  
d'après les présentations du Pr Maertens  
de Noordhout et du Dr Huber

«Il faut avoir le diagnostic  
présent à l'esprit,  
et y penser même sans  
ancêtres portugais ni  
antécédents familiaux.»  
**Dr Frank Huber**



## Références:

1. AMVUTTRA® SmPC.
2. Fontana M, et al. N Engl J 2025;392:33-44.
3. Gentile et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2023) 18:350.
4. P. Garcia-Pavia; HELIOS-B: 12-month results from the open-label extension period of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy, Pablo Garcia <https://esc365.escardio.org/presentation/303352>
5. Gonzalez-Duarte. Clin Auton Res 2018.
6. Dharmarajan et al. J Am Geriatr Soc 2012;60:765-74.
7. Adams D, et al. Amyloid 2023;30(1):18-26.1. A

AMVUTTRA® est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie (ATTR-CM).<sup>1</sup>

AMVUTTRA® est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 (hATTR-PN).<sup>1</sup>

\*Amvuttra n'est remboursé en Belgique que dans l'indication hATTR-PN de stade 1 et 2, sous réserve d'approbation par le Collège des Maladies Rares. La demande de remboursement dans l'indication ATTR-CM a été introduite mais n'a pas encore été approuvée.

# KNOCKDOWN RAPIDE DE LA TTR À LA SOURCE<sup>1,3</sup>

Chez les patients atteints d'ATTR-CM suivis dans l'étude Helios-B<sup>3</sup> : **knockdown rapide** de la TTR dès 6 semaines après le début de l'étude et réduction de 28 % du risque d'événements CV récurrents\* et de mortalité toutes causes confondues jusqu'à 36 mois par rapport au placebo

Critère d'évaluation pharmacodynamique, population totale (IC à 95 % : 73,3, 92,4)<sup>2</sup>. Critère d'évaluation principal, population totale, HR 0,72 (IC à 95 % : 0,56, 0,93, p = 0,01)<sup>3</sup>

\*Hospitalisations pour événement CV ou visites aux urgences pour insuffisance cardiaque.

## Approuvé par l'EMA pour l'ATTR-CM : AMVUTTRA® est désormais indiqué pour l'ATTR-CM et l'hATTR-PN<sup>1</sup>



### Pour plus d'informations sur AMVUTTRA®, veuillez contacter [info@alnylam.be](mailto:info@alnylam.be)

AMVUTTRA® est généralement bien toléré et il n'existe aucune contre-indication autre qu'une hypersensibilité.<sup>1</sup> Consultez le résumé des caractéristiques du produit pour obtenir des informations complètes sur la sécurité. Les patients traités par Amvuttra doivent prendre une supplémentation orale quotidienne de vitamine A d'environ 2 500 UI à 3 000 UI maximum<sup>1</sup>.

▼ 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 transthyrétine, chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 (hATTR-PN). Amvuttra est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire, chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie (ATTR-CM). **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 2 500 UI à 3 000 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. Les données concernant le vutrisiran chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) et chez les patients présentant à la fois une insuffisance cardiaque de classe III de la NYHA et une maladie de stade 3 selon la classification du NAC (National Amyloidosis Centre) sont limitées. Cependant, si les patients traités par le vutrisiran évoluent vers ces stades, ces données semblent indiquer que les patients peuvent rester sous traitement. **Dose oubliée** En cas d'oubli d'une dose, Amvuttra doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise tous les 3 mois, à compter de la dernière dose administrée. **Populations particulières** **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ 1 x la limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (AST) > 1 x LSN, ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et tout autre taux d'AST) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 x LSN et tout autre taux d'AST). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique 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 m<sup>2</sup>). 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 peut être administré par un professionnel de santé, par le patient ou par un aidant. Les patients ou les aidants peuvent administrer Amvuttra après avoir été formés par un professionnel de santé à la technique correcte d'injection sous-cutanée. 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. En cas d'injection dans le bras, celle-ci doit être effectuée par un professionnel de santé ou un aidant. Amvuttra ne doit pas être injecté dans le tissu cicatriciel ou dans des zones rouges, 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. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** **Carence en vitamine A** En réduisant le taux de la protéine transthyrétine (TTR) sérique, le traitement par Amvuttra entraîne une diminution des taux sériques de vitamine A (rétinol) [voir rubrique 5.1 du RCP]. Les taux sériques de vitamine A inférieurs à la limite inférieure de la normale doivent être corrigés et tout symptôme ou signe oculaire dû à une carence en vitamine A doit être évalué avant l'instauration du traitement par Amvuttra. Les patients traités par Amvuttra doivent prendre une supplémentation orale quotidienne de vitamine A d'environ 2 500 UI à 3 000 UI maximum, afin de réduire le risque potentiel de symptômes oculaires dus à une carence en vitamine A. Une consultation ophtalmologique est recommandée chez les patients présentant des symptômes oculaires pouvant indiquer une carence en vitamine A, notamment une vision nocturne réduite ou une cécité nocturne, une sécheresse oculaire persistante, une inflammation oculaire, une inflammation ou une ulcération de la cornée, un épaississement ou une perforation de la cornée. Au cours des 60 premiers jours de la grossesse, des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent être associés à un risque accru de malformation fœtale. Par conséquent, toute grossesse doit être exclue avant l'instauration d'un traitement par Amvuttra et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.6 du RCP). Si une femme planifie une grossesse, Amvuttra et la supplémentation en vitamine A doivent être interrompus et les taux sériques de vitamine A doivent être surveillés et revenus à la normale avant la tentative de conception. Les taux sériques de vitamine A peuvent rester faibles pendant plus de 12 mois après la dernière dose d'Amvuttra. En cas de grossesse non planifiée, le traitement par Amvuttra doit être interrompu (voir rubrique 4.6 du RCP). Aucune recommandation ne peut être donnée concernant la poursuite ou l'interruption de la supplémentation en vitamine A au cours du premier trimestre d'une grossesse non planifiée. Si la supplémentation en vitamine A est poursuivie, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 3 000 UI par jour, en raison du manque de données justifiant des

doses plus élevées. Par la suite, une supplémentation en vitamine A de 2 500 UI à 3 000 UI par jour devra être reprise aux deuxième et troisième trimestres si les taux sériques de vitamine A ne sont pas encore revenus à la normale, en raison du risque accru de carence en vitamine A au troisième trimestre. On ignore si la supplémentation en vitamine A pendant la grossesse sera suffisante pour prévenir le déficit en vitamine A si la femme enceinte continue de recevoir Amvuttra. Cependant, il n'est pas attendu que l'augmentation de la supplémentation en vitamine A à plus de 3 000 UI par jour pendant la grossesse per-mette le rétablissement d'un taux plasmatique normal de rétinol en raison du mécanisme d'action d'Amvuttra. Une telle supplémentation peut être dangereuse pour la mère et le fœtus. Teneur en sodium Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». **EFFETS INDÉSIRABLES** Liste des effets indésirables Le profil de sécurité d'Amvuttra a été caractérisé à partir des données d'études cliniques de phase III contrôlées et randomisées. Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données regroupées des études HELIOS-A et HELIOS-B sont présentés dans la liste ci-dessous. 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 la catégorie suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : Réaction au site d'injection. Investigations : Fréquent : Alanine aminotransférase augmentée, Phosphatase alcaline sanguine augmentée. \*Les symptômes rapportés des effets indésirables de l'hyperthyroïdisme, du 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 Bilan hépatique** Dans l'étude HE-LIOS-B, 97 patients (30 %) traités par Amvuttra et 78 patients (24 %) recevant le placebo ont présenté une légère augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT) supérieure à la LSN et inférieure ou égale à 3 x LSN. Tous les patients traités par Amvuttra présentant une légère élévation du taux d'ALT étaient asymptomatiques et chez la majorité d'entre eux, le taux d'ALT s'est normalisé avec la poursuite du traitement. **Immunogénicité** Dans les études HELIOS-A et HELIOS-B, respectivement 4 (3,3 %) et 1 (0,3 %) patients traités par Amvuttra ont développé des anticorps anti-médicament (ADA). Dans les deux études, 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 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 : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) Division Vigilance Site Internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) e-mail : [adr@fagg.afmps.be](mailto:adr@fagg.afmps.be). **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site Internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **CLASSE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE** : Autres médicaments du système nerveux. Code ATC : N07XK18. **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** 06/2025. **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

**Abréviations**: ATTR, amylose à transthyrétine ; ATTR-CM, cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine ; IC, intervalle de confiance ; CV, cardiovasculaire ; EMA, Agence européenne des médicaments ; hATTR-PN, amylose héréditaire à transthyrétine avec polyneuropathie ; HR, rapport de risque ; TTR, transthyrétine. **Références**: 1. AMVUTTRA® SmPC. 2. Maurer MS, et al. Présenté lors de la réunion scientifique annuelle de la HFSA, du 27 au 30 septembre 2024. 3. Fontana M, et al. N Engl J Med 2025;392:33-44.

# Contrôler les exacerbations de la BPCO pour diminuer le risque cardiovasculaire

«La cardiologie a révolutionné le pronostic des patients victimes d'un infarctus du myocarde. Les patients BPCO n'ont pas bénéficié de ces mêmes progrès, et pourtant ils mourront souvent de maladies cardiovasculaires», déclarait il y a quelques mois le Dr Marc Schlessler devant un panel de cardiologues luxembourgeois. Une des réponses à ce défi tient dans les recommandations GOLD, et plus particulièrement dans le rôle de la triple thérapie pour les patients BPCO exacerbeurs.

La BPCO est, on le sait, une maladie chronique qui s'aggrave progressivement, et qui est ponctuée par des exacerbations. On peut estimer qu'il y a au Luxembourg entre 30 et 40.000 patients BPCO<sup>1,2</sup>. Et comme le soulignent les instances européennes, beaucoup de cas ne sont pas diagnostiqués. Le diagnostic est souvent posé tardivement, alors que la précocité du diagnostic est cruciale.

Actuellement, la BPCO est la troisième cause de mortalité dans nos pays, ce qui en fait un problème de santé publique majeur.<sup>3</sup>

Enfin, au-delà des chiffres, la BPCO est aussi un problème socio-économique et un problème de qualité de vie, en raison de l'impact des nombreuses hospitalisations et du coût global de la prise en charge.

La physiopathologie est de mieux en mieux connue, faisant intervenir un stress oxydatif et une inflammation induisant des remaniements de la membrane basale, associés à une atteinte tant des grandes voies respiratoires que des plus petites bronches, et une altération des alvéoles pulmonaires<sup>4,5,6</sup>.

De nombreux mécanismes inflammatoires impliqués ont été identifiés au cours des dernières années, faisant intervenir, en réponse aux agressions diverses (agents infectieux, biomasse,

fumée et autres polluants), la libération de cytokines de type alarmines ou de cytokines inflammatoires de type 2 responsables des manifestations de type asthmatique de la BPCO<sup>7,8,9</sup>.

## Courbe de Fletcher et évolution fonctionnelle

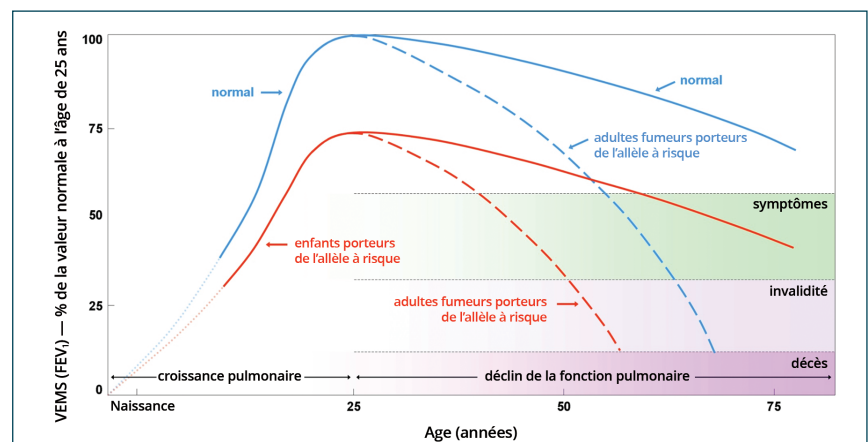
On sait que le déclin naturel de la fonction respiratoire commence dès la fin de la croissance du poumon, soit vers l'âge de 28 ans. On sait aussi que c'est ce déclin qui est accéléré sous l'influence de facteurs exogènes tels que le tabagisme, mais aussi en cas de prédisposition génétique.

Ces facteurs génétiques sont importants, car ils influencent non seulement le déclin de la fonction pulmonaire, mais également la croissance pulmo-

naire. Ils se déploient sous les diverses contraintes de l'exposome au cours de la vie. Ainsi, le capital pulmonaire peut rester suboptimal avant la période naturelle de déclin, laquelle peut par ailleurs se dérouler à différentes vitesses.

Par exemple, certains patients BPCO peuvent perdre jusqu'à 130 mL/an de leur fonction respiratoire. «Si vous avez un VEMS de 3 litres et que vous perdez 130 mL/an, en dix ans vous avez perdu un tiers de votre fonction respiratoire», note le Dr Schlessler.

On a longtemps pensé que c'est dans les stades avancés de la BPCO que la perte de fonction respiratoire est la plus importante. Cependant, comme le montre une analyse de 10 études cliniques, publiée en 2012 et incluant plus de 10.000 patients<sup>10</sup>, c'est au stade



Adapté de Brusselle, G. G. (2009). Matrix metalloproteinase 12, asthma, and COPD. *New England Journal of Medicine*, 361(27), 2664-2665.





## BPCO et maladies cardiovasculaires: une relation étroite

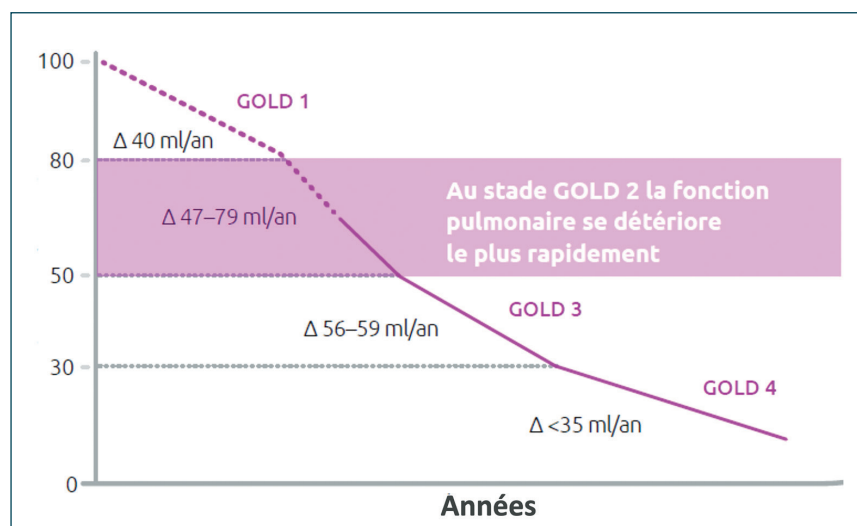
Hypertension, coronaropathies, insuffisance cardiaque, infarctus, arythmies, AVC<sup>11</sup>: les patients BPCO ont un haut risque de maladies cardiovasculaires ou de futurs événements cardiovasculaires, y compris un risque plus que doublé de premier infarctus du myocarde<sup>12</sup>.

Les mécanismes incriminés ne se limitent pas au tabac: la BPCO elle-même est le facteur de risque cardio-pulmonaire, via plusieurs mécanismes potentiels:

- l'inflammation pulmonaire, qui déclenche une inflammation systémique, engendrant une athérosclérose<sup>13</sup>;
- l'hyperinflation pulmonaire, qui comprime le cœur et modifie le retour veineux et le débit cardiaque<sup>14</sup>;
- l'hypoxémie, source de vasoconstriction pulmonaire pouvant engendrer une hypertension pulmonaire, avec insuffisance cardiaque droite à la clé<sup>15</sup>.

GOLD 2 que la fonction respiratoire se détériore le plus rapidement. «Au stade GOLD 2, les patients perdent jusqu'à 80 mL par an en moyenne. C'est pourquoi il

est important de poser un diagnostic précoce de la BPCO, si l'on veut préserver le capital pulmonaire des patients», souligne le Dr Schlessler.



Analyse de 10 études cliniques incluant près de 10.000 patients<sup>10</sup>

## EXACOS-CV et NOVELTY: la démonstration dans la vie réelle

Le programme EXACOS-CV<sup>30</sup> regroupe une série d'études dans la vie réelle visant à objectiver, de manière rétrospective, l'impact des exacerbations de la BPCO sur le pronostic cardiovasculaire.

Ainsi, aux Pays-Bas, on constate que même des patients BPCO nouvellement diagnostiqués avaient un risque accru de maladie cardiovasculaire ou de décès pendant 12 mois après une exacerbation sévère<sup>31</sup>. Même après une exacerbation modérée, le risque est accru au cours des 180 premiers jours. Des recherches identiques au Canada montrent aussi qu'après une exacerbation modérée, on observe un risque statistiquement accru pendant six mois<sup>34</sup>.

## Exacerbations trop souvent non rapportées

Qui dit BPCO, dit maladie chronique ponctuée par des exacerbations. Ces dernières peuvent être provoquées par des infections, mais aussi par la pollution, par une inflammation. Et cette dernière peut être ou non de type éosinophile.

Les études montrent que jusqu'à 77% des patients atteints de BPCO présentent au moins une exacerbation modérée ou sévère au cours d'une période de trois ans<sup>16,17,18</sup> et que jusqu'à 78% de ces exacerbations ne sont pas rapportées<sup>19,20,21,22</sup>.

«Nous devons partir du principe que la plupart des exacerbations ne sont pas diagnostiquées, et que les patients BPCO font beaucoup plus d'exacerbations qu'on ne le pense», conclut le Dr Schlessler.

Ce qu'il faut savoir:

- Le premier facteur de risque de présenter une exacerbation est... d'avoir des antécédents d'exacerbations, mais même des patients sans antécédents peuvent présenter des exacerbations<sup>23,16</sup>.
- Les dyspnées et la toux productive («bronchite chronique») sont des facteurs de risque d'exacerbations<sup>23,24</sup>.
- Les comorbidités sont associées à un risque élevé d'exacerbations fréquentes<sup>25</sup>.

## Autant de points de non-retour

Après une exacerbation, la fonction pulmonaire peut ne pas revenir à son niveau antérieur. Selon une analyse post-hoc de l'étude WISDOM<sup>26</sup>, après une exacerbation modérée à sévère, on observe une perte moyenne de 32 mL de VEMS. Et moins de 4 ans après une première exacerbation sévère, la



moitié des patients sont décédés.

En cause, notamment un risque accru d'accidents cardiovasculaires<sup>27,28</sup>:

- le risque d'infarctus aigu est doublé dans les 5 jours qui suivent une exacerbation;

# Réduire la mortalité de la BPCO: objectif atteint

Depuis des décennies, souligne le Dr Schlessler, on essaie de réduire la mortalité de la BPCO. Bon nombre d'études ont été décevantes... jusqu'à l'avènement des résultats de l'étude ETHOS, notamment, qui a montré l'efficacité de la triple thérapie dans la BPCO.

## ETHOS: triple thérapie versus LABA/LAMA

L'étude ETHOS<sup>32,33</sup> a montré qu'une triple thérapie par budésonide/glycopyrronium/formotérol - donc un corticoïde inhalé, un anticholinergique et un bêta mimétique à longue durée d'action - diminue mieux la mortalité qu'une bithérapie budésonide/formotérol ou qu'une bithérapie glycopyrronium/formotérol, avec une réduction de 49% du risque de mortalité toutes causes confondues.

Mais ce qui est très intéressant, note le

Dr Schlessler, c'est le type de mortalité qui est le plus impacté par la triple thérapie.

On constate en effet que, au-delà de la mortalité respiratoire, c'est sur la mortalité cardiovasculaire que le bénéfice est le plus manifeste.

## L'indication de la triple thérapie dépend des exacerbations et de l'éosinophilie

**Dr Schlessler:** «Depuis GOLD 2023, il n'y a plus vraiment de place dans

la BPCO pour une bithérapie LABA-ICS.

En l'absence d'exacerbations ou en présence d'une seule exacerbation modérée, le traitement initial repose sur un bronchodilatateur en l'absence de dyspnée (Groupe A) et sur une combinaison LABA + LAMA en cas de dyspnée (Groupe B). De même, en présence d'au moins deux exacerbations modérées ou d'une exacerbation sévère, le patient doit recevoir une combinaison LABA+LAMA (Groupe E).

En cas d'efficacité insuffisante de la combinaison LABA+LAMA, avec éosinophilie



- le risque d'AVC est augmenté de 40% entre le 6<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour suivant une exacerbation;
- chez les patients atteints de BPCO avec des facteurs de risque cardiovasculaire, le risque d'événement cardiovasculaire reste augmenté jusqu'à une année après l'exacerbation.

Chez les patients BPCO, jusqu'à 39% des décès sont dus à des événements cardiovasculaires<sup>29</sup>. Et si les causes respiratoires de décès dominent dans les BPCO sévères (GOLD III ou IV), dans les BPCO modérées, les causes cardiaques sont à l'avant-plan.

C'est pourquoi l'exacerbation est un signal d'alarme important, qui devrait être pris en considération au même titre qu'un infarctus du myocarde. ■

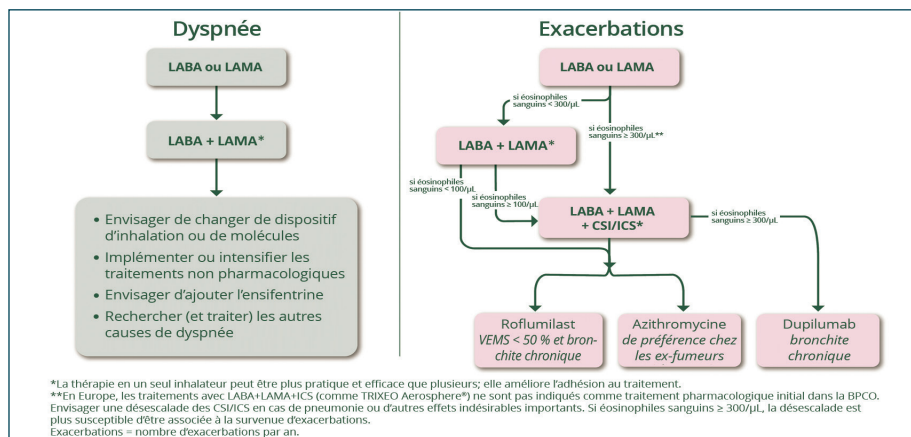
supérieure à 100, il faut passer à une combinaison LABA+LAMA +ICS.» ■

Dr E. Mertens

d'après la présentation effectuée par le Dr Marc Schlessler à l'invitation des laboratoires AstraZeneca

## À retenir

«Qui dit mortalité cardiovasculaire dit inflammation, laquelle est corrélée aux exacerbations. Sachant que dans l'étude ETHOS, environ 70% des patients avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire au départ, on peut donc émettre l'hypothèse que l'inflammation systémique pourrait être réduite en partie grâce à l'action pulmonaire du budésonide», conclut le Dr Schlessler.



Adapté de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report. Deer Park (IL): GOLD; 2025.

### Références:

1. Wachimi AL, Guennouni M, Iderdar Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2024;24:297. doi:10.1186/s12889-024-17686-9.
2. STATEC. Population 2025. Luxembourg: STATEC; 2025. [Ressource en ligne]. Consulté le 6 août 2025.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report. Deer Park (IL): GOLD; 2025.
4. Pharmaceuticals. 2021;14:979. doi:10.3390/ph14100979.
5. Antioxidants. 2022;11:965. doi:10.3390/antiox11050965.
6. ERJ Open Res. 2024;10(5):0177-2024. Published 2024-09-23. doi:10.1183/23120541.00177-2024.
7. Int J Mol Sci. 2023;24(10):8702. Published 2023-05-12. doi:10.3390/ijms24108702.
8. Innate Immunity. 2016;22(5):373-381.
9. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:591-601. doi:10.2147/COPD.S153694.
10. Tantucci C, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:95-99.
11. Rogliani P, et al. Expert Rev Respir Med. 2021;15:99-70.
12. Feary JR, et al. Thorax. 2010;65:956-962.
13. Van Eeden S, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:11-16.
14. Aisanov Z, Khaltaev N. J Thorac Dis. 2020;12:2791-2802.
15. Kent BD, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:199-208.
16. Hurst JR, et al. N Engl J Med. 2010;363:1128-1138.
17. Tashkin DP, et al. N Engl J Med. 2008;359:1543-1554.
18. Han MK, et al. Lancet Respir Med. 2017;5:619-626.
19. Leidy NK, et al. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:316-325.
20. Langsetmo L, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:396-401.
21. Xu W, et al. Eur Respir J. 2010;35:1022-1030.
22. Wilkinson TM, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:1298-1303.
23. Mullerova H, et al. BMJ Open. 2014;4:e006171.
24. Hughes R, et al. Respir Med. 2022;200:106921.
25. Westerkj JA, et al. Respir Res. 2017;18:31.
26. Watz H, et al. Respir Res. 2018;19:251.
27. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091-1097.
28. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post-hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(1):51-57.
29. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD (ISOLDE). BMJ. 2000;320(7245):1297-1303.
30. Nordon C, et al. BMJ Open. 2023;13:e070022.
31. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. Respir Res. 2023;24:293.
32. Rabe KF, et al. N Engl J Med. 2020;383:35-48.
33. TRIXEO AEROSPHERE® - Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Commission européenne - Registre communautaire des médicaments; 2024-08-12. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240812163734/anx\\_163734\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240812163734/anx_163734_fr.pdf) (consulté le 6 août 2025).
34. Hawkins NM, et al. Heightened long-term cardiovascular risks after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Heart. 2024;110(10):702-709.

TRIXEO AEROSPHERE® est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action<sup>31</sup>.

Dans l'étude ETHOS de 52 semaines, le critère d'évaluation principal concernant la réduction des exacerbations modérées/sévères a été atteint. TRIXEO AEROSPHERE® (BUD/GLY/FORM MDI) [n=2137] a réduit de manière significative le taux annuel des exacerbations modérées/sévères sous traitement de 24% (IC à 95%: 17, 31; p<0,001) par rapport à LABA/LAMA (FORM/GLY MDI) [n=2120] (taux annuels; 1,08 vs 1,42 événement par année/patient) et de 13% (IC à 95%: 5, 21; p=0,0027) par rapport à ICS/LABA (BUD/FORM MDI) [n=2131] (taux annuels; 1,08 vs 1,24 événement par année/patient).

Dans l'étude ETHOS de 52 semaines, l'état de santé spécifique à la maladie évalué par le questionnaire respiratoire de St George (SGRQ) était un critère d'évaluation secondaire. TRIXEO AEROSPHERE® (BUD/GLY/FORM MDI) [n=2076] a présenté une variation par rapport à la valeur initiale du score total SGRQ sur 24 semaines par rapport à LABA/LAMA (FORM/GLY MDI) [n=2017] de -1,62 (IC à 95%: -2,27, -0,97; p<0,0001) et de -1,38 (IC à 95%: -2,02, -0,73; p<0,0001) par rapport à ICS/LABA (BUD/FORM MDI) [n=2056].

Dans l'étude ETHOS de 52 semaines, le délai jusqu'au décès (toutes causes confondues) était un critère d'évaluation secondaire. TRIXEO AEROSPHERE® (BUD/GLY/FORM MDI) [n=2137] a présenté une réduction du risque de mortalité par rapport à LABA/LAMA (FORM/GLY MDI) de 49% (HR=0,51, IC à 95%: 0,33, 0,80; P non ajusté=0,0035; ARR= 1,24%). TRIXEO AEROSPHERE® n'a pas réduit de manière significative le risque de décès par rapport à ICS/LABA (BUD/FORM MDI), bien qu'une tendance en faveur de TRIXEO AEROSPHERE® ait été observée (HR=0,72; IC à 95%: 0,44, 1,16; P non ajusté=0,1721). La valeur P n'est pas ajustée en raison d'un critère d'évaluation dans la hiérarchie de test de contrôle de l'erreur de type I qui n'a pas atteint la signification. Le pourcentage total de décès de patients dans chaque groupe jusqu'à la semaine 52 incluse était de 1,4% pour TRIXEO AEROSPHERE®, 2,6% pour LABA/LAMA et 1,9% pour ICS/LABA (incluant des données supplémentaires provenant de 354 patients ayant un statut vital incomplet à un an au moment de la fin de l'essai). BUD/FORM MDI n'est actuellement pas autorisé sur aucun marché.

### Abréviations:

**BUD/FORM:** budésonide/formotérol fumarate de dihydraté – **FORM/GLY:** formotérol fumarate de dihydraté / glycopyrronium – **BUD/GLY/FORM:** budésonide/glycopyrronium/formotérol fumarate de dihydraté  
**ARR:** réduction absolue du risque; **IC:** intervalle de confiance; **HR:** rapport de risque instantané; **ICS:** corticostéroïde(s) inhalé(s); **LABA:** agoniste bêta 2 à longue durée d'action; **LAMA:** antagoniste muscarinique à longue durée d'action; **MDI:** inhalateur doseur.



# MAG VOTRE ALLIÉ DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIIUM

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 (clearance 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 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l) indique une carence magnésienne modérée, • inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l) indique une carence magnésienne sévère. La carence magnésienne peut être : • primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique), • secondaire par : insuffisance des apports (dénutritons sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive), malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies), exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine). **Propriétés pharmacocinétiques :** Après absorption de pidolate de magnésium, la concentration maximale est atteinte en 60 à 90 minutes. Cette absorption, maximale au niveau du duodénum, ne dépasse pas 50 %. L'excrétion de magnésium est urinaire. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 34009 363 822 3 7 : 10 ml de solution en ampoule (verre). Boîte de 30. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** Médicament non soumis à prescription médicale. Boîte de 30 ampoules : Non remb. Séc. Soc. — Non agréé Collectivités. COOPÉRATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE, place Lucien Auvert - 77020 Melun cedex. **DATE DE RÉVISION :** Septembre 2015.



## La marche en avant des incrétinomimétiques Du diabète de type 2 au diabète de type 1

La conférence de l'European Association for the Study of Diabetes est depuis longtemps réputée pour rassembler plus de 12.000 participants provenant d'une bonne centaine de pays, ce qui la classe parmi les plus grandes conférences médicales au monde. Elle associe recherche fondamentale, études cliniques et formation d'experts, en mettant l'accent sur le diabète, l'obésité, les complications associées et les nouvelles thérapies qui redéfinissent l'avenir des soins pour ces pathologies. Comme de coutume, serait-on tenté d'écrire, les incrétinomimétiques ont monopolisé l'attention de cette 61<sup>e</sup> édition tant leur marche en avant se poursuit sans faux pas. Les résultats de l'étude SURPASS-CVOT étaient très attendus parce qu'elle est la première à comparer en face-à-face le tirzépate, un double agoniste GLP-1/GIP, au dulaglutide, un simple agoniste, dont le critère d'évaluation principal était les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) chez près de 13.000 patients diabétiques de type 2.

Mais ce n'est pas tout, le diabète de type 1 n'est pas oublié avec l'étude TIRTLE<sup>1</sup> qui vise ni plus ni moins à réduire les doses d'insuline par le tirzépate. Toujours dans le DI, on notera cette invitation de l'EASD à le dépister systématiquement.

L'objectif est de limiter les acidocétoses et les complications neurologiques, vasculaires ou rénales, mais aussi de ne pas être confronté tardivement à un tableau clinique sévère qui va justifier d'emblée des doses d'insuline élevées.

Au chapitre des recommandations, on notera les premières du genre à proposer une évaluation de la charge émotionnelle liée au diabète et à tout ce qui gravite autour; la gestion permanente de la glycémie, la peur des épisodes d'hypoglycémies, la peur de mal interpréter les résultats des outils connectés, la peur des complications, etc.

Une bonne nouvelle pour le confort des patients est l'arrivée de nouvelles formulations à l'image de ce que l'on voit

dans le traitement de maladies rhumatismales, du sida ou de l'hypertension.

Un nouvel agoniste du récepteur du GLP-1, l'orforglipron administrable par voie orale, a été évalué avec succès dans l'étude ATTAIN-1. Il rejoint le sémaglutide évalué dans l'essai OASIS-4.

En parallèle, l'efsitora alfa, une insuline basale injectable 1x par semaine s'est révélée équivalente à la glargine quotidienne dans l'étude Qwint-1 avec un risque d'épisodes d'hypoglycémies quasiment réduit de moitié. ■



# Traitement du diabète de type 2

## Un face-à-face dulaglutide/tirzépatide

L'étude la plus attendue à cet EASD 2025 était SURPASS-CVOT, la première à comparer les bénéfices d'un double agoniste du récepteur GIP/GLP-1 (glucose-dependent insulintropic polypeptide/glucagon-like peptide-1), le tirzépatide, à ceux d'un simple agoniste GLP-1, le dulaglutide chez plus de 13 000 patients adultes avec un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire établie suivis pendant 4 ans. Le critère d'évaluation principal était les événements cardiovasculaires indésirables majeurs. La question était de savoir si le tirzépatide apporte un plus, en matière de protection cardiovasculaire, par rapport au dulaglutide dont on connaît déjà les bénéfices sur le plan métabolique et cardiovasculaire par l'étude REWIND. Une synthèse de la présentation du Pr Tina Vilsbøll (Copenhague).

SURPASS-CVOT<sup>1</sup> est une étude originale par le fait qu'elle répond à cette exigence éthique de devoir comparer une molécule présumée bénéfique sur le plan cardiovasculaire à une molécule connue pour son bénéfice cardiovasculaire tout en maintenant un bras placebo putatif. L'interprétation du résultat d'un essai de non-infériorité se ramène à un problème de comparaison indirecte. Le calcul s'effectue à partir de l'estimation de l'efficacité du traitement de référence par rapport au placebo et de celle du nouveau traitement par rapport au traitement de référence. Il en ressort 2 informations: une comparaison tirzépatide vs dulaglutide en non-infériorité et une comparaison tirzépatide vs placebo pour en déduire une supériorité du tirzépatide en termes d'efficacité et de protection cardiovasculaire.

### Des patients à très haut risque

L'étude a inclus 13.165 patients diabétiques de type 2 recrutés dans 640 sites de 30 pays entre 2020 et 2022. L'âge moyen était de 64 ans avec 68% d'hommes, une HbA1c de 7% à 10,5% (moyenne 8,4%), un IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> (33 kg/m<sup>2</sup> en moyenne pour un poids moyen de 93 kg), une PAS moyenne de 135 mmHg et une durée moyenne du diabète de 13 ans. Tous les patients étaient à très haut risque avec des antécédents de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques dont un infarctus aigu du myocarde chez 47%, mais aussi des artériopathies et des AVC. Ils ont été

randomisés pour recevoir le tirzépatide de 2,5 mg jusqu'à la dose maximale tolérée de 15 mg ou le dulaglutide (1,5 mg) en injections hebdomadaires en plus du traitement standard ou un placebo + SOC (*Standard of Care*) avec une durée de suivi de 4 ans. La plupart des patients prenaient des statines (86%) et des antihypertenseurs (80%), la metformine (81%), des iSGLT2 (31%) et 49% étaient sous insuline. Les paramètres analysés étaient cliniques et biologiques avec le poids, l'IMC, l'HbA1c, la pression artérielle, les lipides (triglycérides, LDL-cholestérol) et aussi les MACE (mortalité cardiovasculaire, infarctus, AVC).

### Le tirzépatide est non inférieur au dulaglutide

Les résultats ont démontré la non-infériorité du tirzépatide à une dose qui n'est pas encore définie, par rapport au dulaglutide. La réduction du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs atteint 8% (HR = 0,92, p = 0,003). Le plus impressionnant est la réduction de 16% de la mortalité de toutes causes (HR = 0,84) avec en particulier une diminution des décès liés aux infections. Les bénéfices étaient cohérents pour tous les sous-groupes constitués selon l'âge, le sexe, l'IMC, la durée du diabète, les antécédents cardiovasculaires et l'utilisation de iSGLT2. La réduction de l'HbA1c est significative avec une différence de 0,8%, la réduction du poids atteint 12% sous tirzépatide vs 5% sous dulaglutide, soit une différence

de 7% hautement significative. Les taux de triglycérides s'améliorent de même que la pression artérielle. Par rapport au placebo, les résultats pour les MACE sont de plus grande ampleur avec une diminution significative de 28% et de 39% de la mortalité de toutes causes. Un résultat important concerne les événements rénaux avec une tendance forte à une protection rénale du tirzépatide comparé au dulaglutide sur la base d'un déclin de la fonction rénale ralenti (-4,97 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sous tirzépatide vs -8,51 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sous dulaglutide à 36 mois), soit une différence de -3,54 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (p < 0,001). Les effets secondaires étaient comparables dans tous les groupes. La seule différence portait sur une fréquence plus élevée d'effets gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, constipation) sous tirzépatide vs placebo.

### Une protection cardiovasculaire et rénale

C'est une confirmation de la protection cardiovasculaire et rénale qu'offre le tirzépatide à ces patients à très haut risque. La non-infériorité du tirzépatide est démontrée face à une molécule qui avait déjà montré qu'elle pouvait améliorer le pronostic cardiovasculaire dans le D2 de même que sa supériorité vs placebo. Les résultats de cette vaste étude d'une durée de 4 ans ont été présentés très rapidement dans l'attente de données plus complètes lors de la publication. ■

#### Référence:

1. Nicholls S, et al. EASD 2025;#plenary session.





## Traitement du diabète de type 2

### L'orforglipron, un agoniste du récepteur du GLP-1 per os

L'essai ATTAIN-1 entretient l'enthousiasme collectif pour un agoniste simple du GLP-1 en montrant que l'orforglipron, le premier agoniste administrable par voie orale, réduit de 12% le poids chez des sujets adultes obèses, non diabétiques, tout en améliorant les marqueurs cardiométaboliques. C'est un plus pour les patients qui préfèrent la voie orale aux injections. Les résultats ont été présentés en session<sup>1</sup> et publiés simultanément dans le NEJM<sup>2</sup>.

L'étude ATTAIN-1 multicentrique, randomisée, en double aveugle, s'est attachée à évaluer l'efficacité et la sécurité d'un agoniste du GLP-1 sous forme orale, l'orforglipron à 3 doses, 6, 12 ou 36 mg/j, chez 3 127 adultes non diabétiques, en surpoids ou obèses avec une comorbidité associée (maladie cardiovasculaire, hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil).

C'est le complément de l'étude ACHIEVE-1 qui avait évalué la même molécule dans le diabète de type 2.

L'objectif est toujours le même, offrir une solution aux patients réticents aux injections.

À signaler que le sémaglutide est aussi disponible par voie orale sur la base de l'étude OASIS-4 également présentée à cet EASD.

#### Plus de 10% de perte du poids corporel

À 72 semaines, les pertes de poids étaient respectivement de 7,5%, 8,4%

et 11,2% aux doses de 6, 12 et 36 mg.

Sur les critères secondaires (réduction du poids corporel  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  et  $\geq 20\%$  et réduction du tour de taille), 59,6% des participants prenant la dose la plus élevée d'orforglipron ont perdu au moins 10% de leur poids corporel initial et 39,6% au moins 15% à la dose de 36 mg.

Par ailleurs, la PAS (pression artérielle systolique) a diminué de - 5,7 mmHg vs - 1,4 mmHg sous placebo. Les triglycérides ont été réduits de 14,8% vs 3,8% sous placebo et le cholestérol non-HDL de 6,7% vs 1,9%.

Les effets secondaires généralement légers à modérés, de type gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), étaient conformes aux données publiées sur la classe des agonistes du récepteur de GLP-1.

Les taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables étaient de 5,3% (6 mg), 7,9% (12 mg), 10,3% (36 mg) vs 2,7% sous placebo. Aucun signal de toxicité hépatique n'a été observé.

#### Un avenir prometteur

Ces données confirment l'efficacité de l'orforglipron par voie orale pour réduire le poids corporel d'un pourcentage suffisant (10%) pour être associé à un bénéfice cardiométabolique significatif.

La PAS a diminué tout comme des paramètres lipidiques. Toutes ces données plus une prise per os augurent d'un bel avenir pour cette molécule. ■

#### Références:

1. Wharton S, et al. EASD 2025;#LBA13.
2. Wharton S, et al. N Engl J Med 2025 Sep 16.doi : 10.1056/NEJMoa2511774.

# Diabète de type 1

## Et pourquoi pas un incrétinomimétique?

Fort des succès engrangés dans le diabète de type 2, il fallait s'attendre à ce que les agonistes du récepteur du GIP/GLP-1 soient un jour testés dans le diabète de type 1. Ce jour est arrivé avec l'étude TIRTLE 1, la première à évaluer l'effet d'un double agoniste, le tirzépate, sur le poids et les doses d'insuline chez les patients obèses avec un diabète de type 1. Les résultats à 12 semaines montrent une réduction significative du poids corporel, principalement liée à la masse grasse, ainsi qu'une diminution de la dose d'insuline et une amélioration du contrôle glycémique avec un profil de sécurité rassurant. Les détails avec le Pr J. Snaith (Sydney).

Dans le diabète de type 2 et l'obésité, le tirzépate est très efficace pour contrôler la glycémie et le poids corporel. Or, le surpoids et l'obésité s'observent aussi dans le diabète de type 1 compliquant le contrôle de la glycémie et majorant le risque cardiovasculaire. C'est tellement vrai que le tirzépate est déjà prescrit *off-label* à pas mal de patients. Pour le Pr Snaith, «il devenait urgent de disposer des résultats d'essais cliniques pour valider l'indication et encadrer la prescription».

### Une dose faible par prudence

TIRTLE 1<sup>1</sup> est une étude de phase III contrôlée vs placebo qui a inclus 24 patients (âge moyen: 41 ans, IMC moyen 33,7 kg/m<sup>2</sup>) avec un diabète de type 1 d'une durée supérieure à 2 ans, prenant une dose médiane totale d'insuline de

69,1 unités/j. Tous présentaient une obésité définie par un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Le taux d'HbA1c n'entraînait pas en ligne de compte. Les critères d'exclusion étaient des antécédents récents d'acidocétose diabétique ou d'hypoglycémie sévère.

Les participants ont été randomisés pour recevoir 5 mg de tirzépate par semaine en voie sous-cutanée (SC) ou un placebo pendant 12 semaines. La dose est relativement faible par rapport aux 15 mg utilisés dans d'autres populations, mais les investigateurs se voulaient prudents quant à la sécurité d'emploi. Le critère principal était la variation du poids corporel. Les critères secondaires étaient la dose d'insuline, l'HbA1c, l'apport alimentaire et la composition corporelle.

### L'étude est positive

Les patients sous tirzépate à faible dose ont perdu en moyenne 8,7 kg de plus sur 12 semaines que ceux sous placebo. La majeure partie de cette perte concernait la masse grasse (82%) avec seulement 18% provenant de la masse maigre. L'HbA1c s'est légèrement améliorée d'environ 0,4% par rapport au placebo. Le point marquant a été la réduction des besoins en insuline qui ont diminué de 35% à 12 semaines par rapport à la valeur initiale. La diminution



concernait autant les besoins en bolus d'insuline qu'en insuline basale. Sur le plan de la sécurité d'emploi, aucun cas d'acidocétose diabétique ni d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les effets secondaires étaient généralement légers et conformes à ceux décrits pour le tirzépate dans d'autres études.

### Des phases III très attendues

Pour le Pr Snaith, «Ces résultats sont très encourageants». Bien que TIRTLE 1 ne soit qu'une petite étude de phase 2, elle donne le premier signal d'espoir dans le diabète de type 1 avec le tirzépate en ajout du traitement standard. Les études de phase 3 seront essentielles pour confirmer l'efficacité et l'innocuité du traitement. En attendant, ces résultats peuvent déjà guider les cliniciens dans l'utilisation hors indication. Ils soulignent la nécessité d'ajuster précocement la posologie de l'insuline, compte tenu des réductions de dose qui s'observent après seulement 2 semaines de traitement. ■

Référence:  
1. Snaith J, et al. EASD 2025;#75.

**TIRTLE 1 donne le premier signal d'espoir dans le diabète de type 1 avec le tirzépate en ajout du traitement standard.**

**INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trixeo Aerosphere 5 microgrammes/7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque dose délivrée (mesurée à la sortie de l'embout buccal) contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide. Cela correspond à une dose mesurée de 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et 170 microgrammes de budésonide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Suspension pour inhalation en flacon pressurisé Suspension de couleur blanche. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Trixeo Aerosphere est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta2agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta2agoniste de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats obtenus sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations). **4.2 Posologie et mode d'administration** **Posologie** La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir). En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale** Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique** Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament chez les enfants et les adolescents (**âgés de moins de 18 ans**) dans l'indication BPCO. **Mode d'administration** Voie inhalée. **Instructions d'utilisation** : Pour une administration satisfaisante du médicament, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. Il est important de recommander au patient : de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessiccant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé. Pour de meilleurs résultats, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation ; d'amorcer l'inhalateur en agitant bien et en l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un lavage hebdomadaire ou lorsqu'il est tombé ; de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler après l'inhalation afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. Lorsque le dispositif Trixeo Aerosphere est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal, et déclenche en même temps l'inhalateur, les substances actives contenues dans l'aérosol suivent l'air inspiré jusque dans les voies aériennes. Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Trixeo Aerosphere avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. Trixeo Aerosphere peut être utilisé avec des chambres d'inhalation telles qu'Aerochamber Plus FlowVu (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des  $\beta_2$ -mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des candidoses orales (3,0%), des céphalées (2,7 %) et des infections des voies urinaires (2,7 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes ; Infections et infestations ; Pneumonie Infections des voies urinaires Candidose orale ; Fréquent ; Affections du système immunitaire ; Hypersensibilité ; Peu fréquent ; Angioedème ; Fréquence indéterminée ; Affections endocriniennes ; Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple**

# EFFICACE POUR VOS PATIENTS BPCO, PLUS RESPONSABLE POUR L'ENVIRONNEMENT<sup>1-6,\*</sup>



**TRIXEO AEROSPHERE®**  
(fumarate de formotérol dihydraté, glycopyrronium et budésonide)  
Aérosol, suspension

**NOUVEAU**  
Le 1<sup>er</sup> & le seul  
aérosol-doseur,  
respectueux de  
l'environnement<sup>2,4,8</sup>  
**DISPONIBLE EN 2026**

**99.9%**  
Réduction du Potentiel de  
réchauffement planétaire (PRP)  
vs propulseur actuel<sup>7</sup>

➤ Meilleure qualité de vie<sup>2,4,8</sup> ➤ Réduction du risque de mortalité (toutes causes)<sup>2,3,8,9</sup> ➤ Moins d'exacerbations<sup>1,2,4</sup>

freinage de fonction surrénalienne ; Très rare ; *Troubles du métabolisme et de la nutrition* ; Hyperglycémie ; Fréquent ; *Affections psychiatriques* ; Anxiété Insomnie ; Fréquent ; Dépression Agitation Agitations Nervosité ; Peu fréquent ; Trouble du comportement ; Très rare ; *Affections du système nerveux* ; Céphalées ; Fréquent ; Etourdissements Tremblement ; Peu fréquent ; *Affections oculaires* ; Glaucome Cataracte Vision trouble (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP) ; Fréquence indéterminée ; *Affections cardiaques* ; Palpitations ; Fréquent ; Angor Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) Tachycardie ; Peu fréquent ; *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* ; Dysphonie Toux ; Fréquent ; Bronchospasme Irritation de la gorge ; Peu fréquent ; *Affections gastrointestinales* ; Nausées ; Fréquent ; Bouche sèche ; Peu fréquent ; *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* ; Ecchymoses ; Peu fréquent ; *Affections musculosquelettiques et systémiques* ; Contractures musculaires ; Fréquent ; *Affections du rein et des voies urinaires* ; Rétention urinaire ; Peu fréquent ; *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* ; Douleur thoracique ; Peu fréquent. **Description de certains effets indésirables** *Pneumonie* L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS postbronchodilatateur moyen lors de la sélection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie confirmés rapportés sur une période allant jusqu'à 24 semaines était de 1,9 % (12 patients) avec Trixeo Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté budésonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammes (n = 314) et 1,3 % (4 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes en ouvert (n = 318). L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (effectif de la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS postbronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 10 %). L'incidence de pneumonie confirmée était de 4,2 % (90 patients) avec Trixeo Aerosphere (n = 2144), 3,5 % (75 patients) avec fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammes (n = 2124), 2,3 % (48 patients) avec FOR/GLY MDI 5/7,2 microgrammes (n = 2125) et 4,5 % (96 patients) avec FOR/BUD MDI 5/160 microgrammes (n = 2136). **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 [www.afmps.be](http://www.afmps.be) Division Vigilance ; Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) e-mail : [adr@afagg.afmps.be](mailto:adr@afagg.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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/20/1498/002 120 doses EU/1/20/1498/003 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses) **7. STATUT LEGAL DE LIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 08/2025 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu> § **ns.p.mise à jour** **Références** : \* Basé sur les notices des autres produits actuellement disponibles sur le marché (date de la dernière consultation : septembre 2025). \* **TRIXEO AEROSPHERE®** est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.<sup>4</sup> Dans l'étude ETHOS de 52 semaines, le critère d'évaluation principal concernant la réduction des exacerbations modérées/sévères a été atteint. **TRIXEO AEROSPHERE®** (BUD/GLY/FORM MDI) [n=2137] a réduit de manière significative le taux annuel des exacerbations modérées/sévères sous traitement de 24% (IC à 95% : 17, 31 ; p<0,001) par rapport à LABA/LAMA (FORM/GLY MDI) [n=2120] (taux annuels ; 1,08 vs 1,42 événements par année/patient) et de 13% (IC à 95% : 5, 21 ; p=0,0027) par rapport à ICS/LABA (BUD/FORM MDI) [n=2131] (taux annuels ; 1,08 vs 1,24 événements par année/patient).<sup>2</sup> Dans l'étude ETHOS de 52 semaines, l'état de santé spécifique à la maladie évalué par le questionnaire respiratoire de St. George (SGRQ) était un critère d'évaluation secondaire. **TRIXEO AEROSPHERE®** (BUD/GLY/FORM MDI) [n=2076] a présenté une variation par rapport à la valeur initiale du score total SGRQ sur 24 semaines par rapport à LABA/LAMA (FORM/GLY MDI) [n=2017] de -1,62 (IC à 95% : -2,27, -0,97 ; p<0,0001) et de -1,38 (IC à 95% : -2,02, -0,73 ; p<0,0001) par rapport à ICS/LABA (BUD/FORM MDI) [n=2056].<sup>2,8</sup> Dans l'étude ETHOS de 52 semaines, le délai jusqu'au décès (toutes causes confondues) était un critère d'évaluation secondaire. **TRIXEO AEROSPHERE®** (BUD/GLY/FORM MDI) [n=2137] a présenté une réduction du risque de mortalité par rapport à LABA/LAMA (FORM/GLY MDI) de 49% (HR=0,51, IC à 95% : 0,33, 0,80 ; P non ajusté=0,0035 ; ARR=1,24%). **TRIXEO AEROSPHERE®** n'a pas réduit de manière significative le risque de décès par rapport à ICS/LABA (BUD/FORM MDI), bien qu'une tendance en faveur de **TRIXEO AEROSPHERE®** ait été observée (HR=0,72 ; IC à 95% : 0,44, 1,16 ; P non ajusté=0,1721). La valeur P n'est pas ajustée en raison d'un critère d'évaluation dans la hiérarchie de test de contrôle de l'erreur de type I qui n'a pas atteint la signification.<sup>1,9</sup> Le pourcentage total de décès de patients dans chaque groupe jusqu'à la semaine 52 inclue était de 1,4% pour **TRIXEO AEROSPHERE®**, 2,6% pour LABA/LAMA et 1,9% pour ICS/LABA (incluant des données supplémentaires provenant de 354 patients ayant un statut vital incomplet à un an au moment de la fin de l'essai). **BUD/FORM MDI Aerosphere®** n'est actuellement pas autorisé sur aucun marché. **BUD/FORM : budésonide/formotérol fumarate de dihydraté ; FORM/GLY : formotérol fumarate de dihydraté/glycopyrronium ; BUD/GLY/FORM : budésonide/glycopyrronium/formotérol fumarate de dihydraté ; ARR : réduction absolue du risque ; IC : intervalle de confiance ; HR : rapport de risque instantané ; ICS : corticostéroïde(s) inhalé(s) ; LABA : agoniste bêta 2 à longue durée d'action ; LAMA : antagoniste muscarinique à longue durée d'action ; MDI : inhalateur doseur ; 1. Ferguson GT, et al. Lancet Respir Med ; 6:747-758 (2018) ; 2. Rabe KF, et al. N Engl J Med ; 383:35-48 (2020) ; 3. Martinez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med ; 203: 553-564 (2021) ; 4. **TRIXEO AEROSPHERE®**, RCP dernière version (dernière consultation : septembre 2025) ; 5. Auriiviluoma M, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2023 ; 83:102245. ; 6. Bednarczyk A, et al. Thorax. 2024 ; 79 (Suppl 2) : A219-A220 ; 7. Smith C, et al. The Earth's energy budget, climate feedbacks and climate sensitivity supplemental material. In: Masson-Delmotte V, et al. Climate change 2021: the physical science basis. 2021. Available from : [ipcc.ch/report/ar6/wg1/downloads/report/IPCC\\_AR6\\_WGI\\_Chapter07\\_SM.pdf](https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg1/downloads/report/IPCC_AR6_WGI_Chapter07_SM.pdf) (Accessed 7 August 2024) ; 8. Rabe KF, et al. N Engl J Med ; 383(1) : 35-48 (2020) Annexe supplémentaire. ; 9. Rabe KF, et al. Respir Med ; 158: 59-66 (2019). NS ID XL-5643-Revision date-10/2025-LB Local code: 1941**



# Le tabagisme augmente le risque de diabète de type 2

Quatre sous-types de diabète de type 2 ont été proposés<sup>1</sup>: deux sous-types sévères (SIRD - diabète insulino-résistant sévère, SIDD - diabète insulino-déficient sévère) et deux sous-types légers (MOD - diabète léger lié à l'obésité et MARD - diabète léger lié à l'âge). L'étude a regardé si l'influence du tabagisme sur le risque de DT2 variait selon le sous-type.

Les personnes ayant déjà fumé présentaient un risque accru de SIRD (RR = 2,15) comparé à celles qui n'ont jamais fumé tandis que l'association était plus faible pour le SIDD (RR = 1,20), le MOD (RR = 1,29) et le MARD (RR = 1,27). Les estimations du pourcentage de personnes ayant fumé (PAR% – *Population Attributable Risk*) indiquaient

que le tabagisme représentait une proportion plus élevée de cas de SIRD (35,3%) que de SIDD (13,1%), de MOD (13,0%) et de MARD (13,9%). Un tabagisme important ( $\geq 15$  paquets-années vs absence) était associé à un risque accru pour tous les sous-types SIRD (RR = 2,35), SIDD (RR = 1,52), MOD (RR = 1,57) et MARD (RR = 1,45).

## Un effet du tabac sur la sensibilité à l'insuline

Un tabagisme important augmente le risque de diabète de type 2, qu'il soit caractérisé par une résistance à l'insuline, une carence en insuline, l'obésité ou l'âge. L'association était plus forte pour le sous-type de diabète sévère insulino-résistant (SIRD) comparé au diabète insulino-déficient (SIDD) ce qui suggère un effet négatif du tabagisme sur la sensibilité à l'insuline. Les personnes présentant une prédisposition génétique au diabète de type 2 ou à une déficience en insuline semblent particulièrement vulnérables aux effets indésirables du tabagisme. Les résultats soulignent l'importance de l'abstinence tabagique dans la prévention du diabète de type 2. ■

Référence:  
1. Keysendal E, et al. EASD 2025 ;#349.

# La consommation de cannabis multiplie par 4 le risque de développer un diabète de type 2

La consommation de cannabis est en hausse à l'échelle mondiale. Ses effets métaboliques à long terme restent flous. Certaines études ont suggéré des propriétés anti-inflammatoires ou de régulation du poids, tandis que d'autres soulèvent des inquiétudes concernant le métabolisme du glucose et la résistance à l'insuline. L'objectif de cette étude<sup>1</sup> en vie réelle menée en Europe et aux États-Unis était d'évaluer le lien entre la consommation de cannabis et le risque de développer un diabète de type 2.

Deux cohortes ont été constituées, l'une incluant des personnes exposées au cannabis et l'autre des personnes n'ayant jamais été exposées.

L'incidence du D2 était significativement plus élevée chez les sujets exposés comparés aux sujets sains (2,2% vs 0,6%), soit une différence de 1,6% ( $p < 0,0001$ ). Le HR est de 3,739 soit

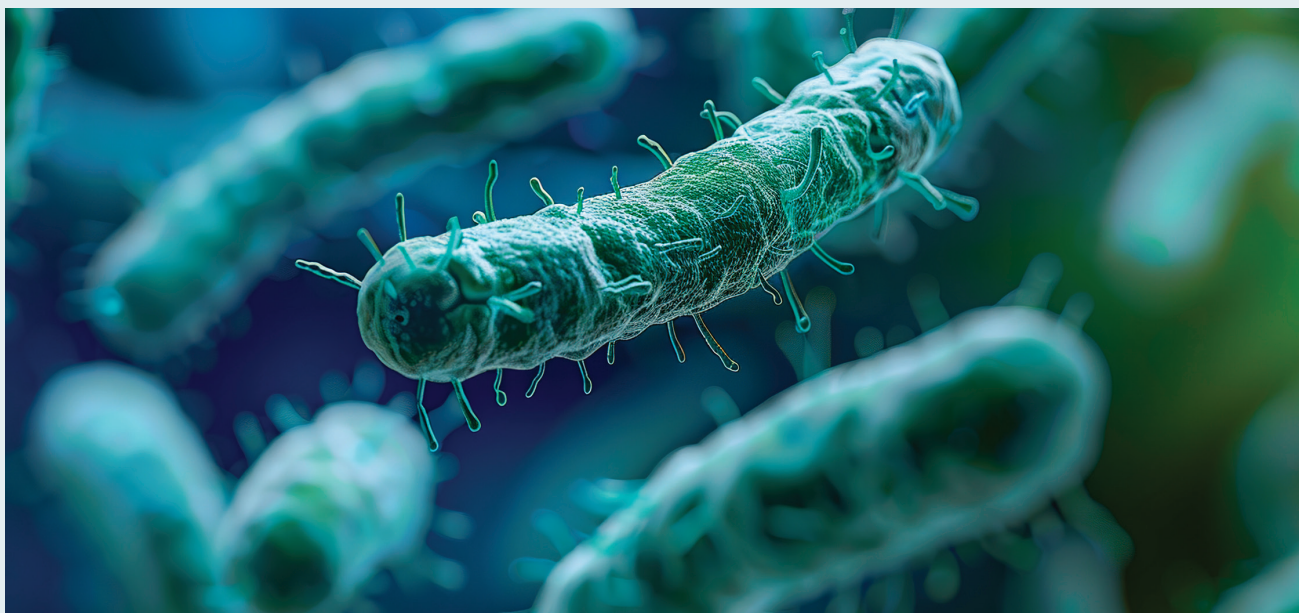
un risque près de quatre fois plus élevé de développer un D2 sur une période de 5 ans.

Une analyse de Kaplan-Meier a montré, sur 5 ans, une survie sans diabète inférieure chez les consommateurs de cannabis (96,82%) par rapport aux témoins (99,15%). Ces résultats soulignent la nécessité



d'un suivi métabolique régulier des consommateurs et d'une information du grand public sur les risques liés à la consommation de cannabis. ■

Référence:  
1. Kamel I, et al. EASD 2025 ;#354.



## Les patients diabétiques ont un risque 2x plus élevé de sepsis

Le sepsis est une cause majeure de décès dans le monde. Les patients diabétiques de type 2 auraient un risque de sepsis 2 à 6 fois plus élevé que les personnes non diabétiques, associé à une morbidité et une mortalité dont on connaît mal l'importance. Cette étude visait à 1/déterminer l'incidence du sepsis dans une cohorte de patients avec un D2 comparé à des personnes non diabétiques appariées et 2/identifier les facteurs associés à l'apparition d'un sepsis.

«Fremantle Diabetes» est une étude<sup>1</sup> observationnelle, menée dans une communauté urbaine de 157.000 habitants, qui a inclus 1.430 participants avec un D2 confirmé et 5.720 participants non diabétiques, appariés selon l'âge, le sexe et le code postal.

Les cohortes combinées avaient une moyenne d'âge de 66 ans et 52% étaient des hommes.

À l'inclusion, 2,0% des patients avec un D2 avaient été hospitalisés pour ou avec

un sepsis vs 0,8% de leurs homologues appariés ( $p < 0,001$ ).

Au cours des 73.139 années-personnes de suivi, 169 participants (11,8%) diabétiques et 288 participants (5,0%) non diabétiques ont présenté un sepsis de découverte fortuite ( $p < 0,001$ ).

Le IRR global (*Incidence Rate Ratio*) était de 2,38 vs  $>10$  entre 41 et 50 ans.

Dans la cohorte de patients diabétiques de type 2, l'âge, le sexe masculin, l'ascen-

dance autochtone, un tabagisme actuel, l'utilisation d'insuline, la glycémie à jeun, la fréquence cardiaque, une polyneuropathie distale symétrique, les maladies cérébrovasculaires et le NT-proBNP étaient significativement associés à un sepsis incident.

### Les messages

- Les patients diabétiques de type 2 ont un risque multiplié par 2 de sepsis incident,
- Les patients diabétiques de type 2  $\leq 60$  ans ont un risque accru comparé aux personnes non diabétiques,
- Les complications micro- et macrovasculaires et l'hyperglycémie sont d'importants facteurs pronostiques,
- Les facteurs de risque modifiables sont le tabagisme et l'hyperglycémie, mais la prévention des complications chroniques est également impérative. ■

### Référence:

1. Davis WA, et al. EASD 2025 ;#1193.

# PERTE DE POIDS : Mounjaro<sup>®</sup>▼, le double agoniste GIP/GLP-1 tirzépate se montre supérieur au sémaglutide\*

Comme l'a rappelé Timo Müller (Université Ludwig Maximilian, à Munich), Mounjaro<sup>®</sup> a la particularité unique d'être un double agoniste des récepteurs GIP et GLP-1, approuvé dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité. Les premières études SURMOUNT ont notamment montré sa capacité à réduire significativement l'excès pondéral. Présentée lors de la 32e édition de l'ECO (European Congress on Obesity, 11-14 mai 2025, à Malaga), l'étude SURMOUNT-5<sup>(1)</sup> allait encore plus loin : dans cette première comparaison directe du genre, Mounjaro<sup>®</sup> a permis, chez des adultes atteints d'obésité et non diabétiques de type 2, une perte de poids et une réduction du tour de taille significativement supérieure à celles obtenues avec le sémaglutide.\*

Menée par Louis Aronne (Comprehensive Weight Control Center au Weill Cornell Medicine, à New York) et son équipe, SURMOUNT-5 était une étude de phase 3b ouverte, randomisée et contrôlée<sup>(1)</sup>. Elle incluait 751 adultes non diabétiques de type 2 mais obèses depuis 16 ans en moyenne, et qui avaient connu au moins un échec antérieur de tentative de réduction pondérale par régime alimentaire. L'âge moyen était de 44,7 ans, et il s'agissait à 64,7% de femmes. Le poids corporel moyen s'élevait à 113,0 kg, avec un IMC moyen de 39,4 kg/m<sup>2</sup> et un tour de taille moyen de 118,3 cm. A noter également que la moitié de la population étudiée présentaient au moins deux complications liées à leur obésité (hypertension artérielle, dyslipidémie, syndrome des apnées obstructives du sommeil, et/ou maladie cardiovasculaire).

Les participants ont été randomisés pour recevoir pendant 72 semaines soit la dose maximale tolérée de Mounjaro<sup>®</sup> (10 mg ou 15 mg), soit celle de sémaglutide (1,7 mg ou 2,4 mg) par voie sous-cutanée une fois par semaine. Le critère d'évaluation primaire à la semaine 72 était le pourcentage de variation du poids par rapport à la valeur de départ. Les critères d'évaluation secondaires principaux comprenaient des objectifs de réduction de poids d'au moins 10 %, 15 %, 20 % et 25 %, ainsi que le changement du tour de taille.

## Des améliorations significativement plus prononcées

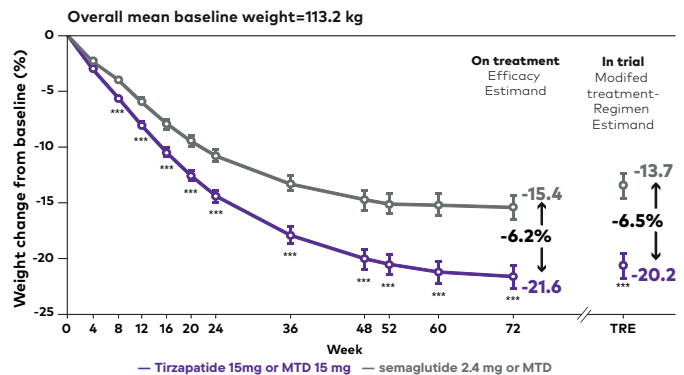
Exprimée en efficacy estimand, la variation du poids à la semaine 72 était de -21,6 % avec le Mounjaro<sup>®</sup> MTD (a) et de -15,4 % avec le sémaglutide (b), soit une perte 47 % plus prononcée avec le tirzépate. Quant au tour de taille, qui reflète généralement le niveau de l'obésité viscérale, sa diminution moyenne s'élevait à 20,0 cm (c) avec le Mounjaro<sup>®</sup> MTD et à 14,7 cm avec le sémaglutide MTD (d) – soit une diminution 42 % plus importante avec le Mounjaro<sup>®</sup>. De manière analogue, l'IMC avait baissé de 8,5 avec le Mounjaro<sup>®</sup> contre 6,0 avec le sémaglutide.

- a : IC 95% : -22,8 à -20,5 ; p < 0,001,
- b : IC 95% : -16,6 à -14,3 ; p < 0,001,
- c : IC 95% : 18,8 à 21,2 ; p < 0,001,
- d : IC 95% : 13,5 à 15,9 ; p < 0,01

Louis Aronne rappelle que les deux dernières décennies ont montré la possibilité de surmonter l'effet de plateau généralement observé avec les produits classiquement disponibles pour lutter contre l'obésité « en utilisant des médicaments qui agissent par des mécanismes complètement différents, et c'est exactement ce qui a été observé dans SURMOUNT-5, avec une perte de poids supplémentaire. »<sup>(1)</sup>

L'amélioration de la perte pondérale pouvait être exprimée autrement : en comparaison avec les participants du groupe sémaglutide, les participants traités par Mounjaro<sup>®</sup> étaient respectivement environ 30 %, 60 %, 80 % et deux fois plus susceptibles d'obtenir une perte pondérale s'élevant à 10 %, 15 %, 20 % et 25 %. Un autre chiffre éloquent : 19,7 % des participants du groupe tirzépate ont vu leur poids corporel baisser d'au moins 30 %, versus 6,9 % dans le groupe sémaglutide, soit 2,8 fois plus.<sup>(1)</sup>

## Weight Reduction from Baseline to Week 72: percent change



## Des repercussions cardiometaboliques favorables

À la semaine 72, une amélioration des paramètres cardiometaboliques a été observée avec le traitement par Mounjaro<sup>®</sup> et par sémaglutide, de façon consistante avec les études déjà publiées.<sup>(1)</sup>

L'amélioration était également plus forte avec le tirzépate sur le plan de paramètres cardiovasculaires comme la pression artérielle, comme l'a montré l'analyse post-hoc de SURMOUNT-5 qu'a réalisé l'équipe de Carel le Roux (Dublin) : si les participants du groupe tirzépate et du groupe sémaglutide étaient respectivement 34% et 29% à présenter des chiffres < 130/80 mmHg au départ, ils étaient 61% et 52% à la semaine 72.

## Une sécurité rassurante

Les effets indésirables les plus fréquents étaient de type gastro-intestinal et d'intensité légère à modérée survenaient principalement pendant la phase d'augmentation des doses des deux médicaments comparés. Louis Aronne estime que le taux d'interruption du traitement dû à des effets indésirables était très faible, se chiffrant à 6,1 % dans le groupe tirzépate et à 8,0 % dans le groupe sémaglutide.

Il convient également de noter que le suivi de 72 semaines ne délivrait pas nécessairement des chiffres définitifs en termes d'efficacité, comme l'a rappelé Carel le Roux. L'étude de Horn et al<sup>(2)</sup> a en effet montré qu'entre 10 et 30% de ses participants placés sous Mounjaro<sup>®</sup> n'avaient pas (encore) atteint le plateau pondéral à la semaine 72.

**Références :** 1. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, Das S, Lee CJ, Glass LC, Senyucel C, Dunn JP; SURMOUNT-5 Trial Investigators. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2025 May 11. doi: 10.1056/NEJMoa2416394. Epub ahead of print 2. Horn DB, et al. Clinical Obesity. 2025;e12734.

▼ 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.

\*Mounjaro MTD (10 mg ou 15 mg) versus sémaglutide MTD (1,7 mg ou 2,4 mg)

RP: Eli Lilly Benelux - Markiesstraat 1/4B Rue du Marquis, 1000 Brussel/Bruxelles. Copyright (2025)

Ce matériel est réservé aux personnes habilitées légalement à prescrire ou délivrer des médicaments

PP-TR-LU-0018 - Oct 2025







tirzépatide une injection par semaine

Nouvelles doses  
disponibles  
12,5 mg et 15 mg

# Une nouvelle perspective pour les patients atteints de

## DIABÈTE DE TYPE 2

Réductions supérieures de l'HbA<sub>1c</sub>  
versus sémaglutide 1 mg<sup>1,2</sup>



## OBÉSITÉ OU SURPOIDS\*

Réduction du poids jusqu'à  
-23,6 kg (-22,5%)<sup>1,3</sup>



Découvrez plus d'informations  
en scannant le QR code



\* Mounjaro est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial :  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obésité) ou  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  et  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2).

1. RCP Mounjaro accessible via: <https://www.fagg-afmps.be> ;

2. Frias JP et al, N Engl J Med. 2021;385(6):503-515 ;

3. Jastreboff AM et al, N Engl J Med. 2022;387(3):205-216. Avec Mounjaro 15mg versus -2,4 kg avec le placebo dans l'étude Surmount-1.

▼ 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.

E.R.: Eli Lilly Benelux, Rue du Marquis 1/4B 1000 Bruxelles | © 2025 - PP-TR-LU-0018 - Oct 2025

Ce matériel est destiné aux personnes légalement autorisées à prescrire ou à délivrer des médicaments. Médicament soumis à prescription médicale.

**Lilly**  
A MEDICINE COMPANY



**INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP** ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Mounjaro 2,5 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 5 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 7,5 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 10 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 12,5 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 15 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 2,5 mg solution injectable en flacon Mounjaro 5 mg solution injectable en flacon Mounjaro 7,5 mg solution injectable en flacon Mounjaro 10 mg solution injectable en flacon Mounjaro 12,5 mg solution injectable en flacon Mounjaro 15 mg solution injectable en flacon Mounjaro 2,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 7,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 10 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 12,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 15 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** **Stylo pré-rempli, unidose** Mounjaro 2,5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 2,5 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (5 mg/mL). Mounjaro 5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 5 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (10 mg/mL). Mounjaro 7,5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 7,5 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (15 mg/mL). Mounjaro 10 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 10 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (20 mg/mL). Mounjaro 12,5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 12,5 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (25 mg/mL). Mounjaro 15 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 15 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (30 mg/mL). **Flacon, unidose** Mounjaro 2,5 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 2,5 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (5 mg/mL). Mounjaro 5 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 5 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (10 mg/mL). Mounjaro 7,5 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 7,5 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (15 mg/mL). Mounjaro 10 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 10 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (20 mg/mL). Mounjaro 12,5 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 12,5 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (25 mg/mL). Mounjaro 15 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 15 mg de tirépatide dans 0,5 mL de solution (30 mg/mL). **Stylo pré-rempli (KwikPen), multidose** Mounjaro 2,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Chaque dose contient 2,5 mg de tirépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo prérempli multidose contient 10 mg de tirépatide dans 2,4 mL (4,17 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 2,5 mg. Mounjaro 5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Chaque dose contient 5 mg de tirépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo prérempli multidose contient 20 mg de tirépatide dans 2,4 mL (8,33 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 5 mg. Mounjaro 7,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Chaque dose contient 7,5 mg de tirépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo prérempli multidose contient 30 mg de tirépatide dans 2,4 mL (12,5 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 7,5 mg. Mounjaro 10 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Chaque dose contient 10 mg de tirépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo prérempli multidose contient 40 mg de tirépatide dans 2,4 mL (16,7 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 10 mg. Mounjaro 12,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Chaque dose contient 12,5 mg de tirépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo prérempli multidose contient 50 mg de tirépatide dans 2,4 mL (20,8 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 12,5 mg. Mounjaro 15 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Chaque dose contient 15 mg de tirépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo prérempli multidose contient 60 mg de tirépatide dans 2,4 mL (25 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 15 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore à légèrement jaune. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** **Diabète de type 2** Mounjaro est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **Contrôle du poids** Mounjaro est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial :  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité) ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2). Pour les résultats des essais concernant le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), voir la rubrique 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** **Posologie** La dose initiale de tirépatide est de 2,5 mg une fois par semaine. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 5 mg une fois par semaine. Si nécessaire, des augmentations de dose peuvent être effectuées par paliers de 2,5 mg après un minimum de 4 semaines à la dose en cours. Les doses d'entretien recommandées sont de 5 mg, 10 mg et 15 mg. La dose maximale est de 15 mg une fois par semaine. Lorsque le tirépatide est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la dose en cours de metformine et/ou d'SGLT2 peut être conservée. Lorsque le tirépatide est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant et/ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant et d'insuline. L'adoption d'une approche progressive de la réduction de la dose d'insuline est recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.8). **Doses supérieures** En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible dans les 4 jours suivant la dose oubliée. Si plus de 4 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. **Modification du schéma d'administration** Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, à condition que l'intervalle entre deux doses soit d'au moins 3 jours. **Populations particulières** **Patients âgés, sexe, race, origine ethnique ou poids corporel** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la race, de l'origine ethnique ou du poids corporel (voir rubriques 5.1 et 5.2). Seules des données très limitées sont disponibles chez les patients âgés de  $\geq 85$  ans. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris une insuffisance rénale terminale (IRT). L'expérience de l'utilisation du tirépatide chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une IRT est limitée. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients par tirépatide (voir rubrique 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'expérience de l'utilisation du tirépatide chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients par tirépatide (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du tirépatide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Mounjaro doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. Les sites d'injection doivent être alternés à chaque administration. Si un patient s'injecte également de l'insuline, il doit injecter Mounjaro dans un site d'injection différent. Il doit être conseillé aux patients de lire attentivement les instructions d'utilisation incluses dans la notice avant d'administrer le médicament. **Flacon** Les patients et leurs soignants doivent être formés à la technique d'injection sous-cutanée avant d'administrer Mounjaro. Pour plus d'informations avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Dans 12 études de phase 3 terminées, 8 158 patients ont été exposés au tirépatide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux principalement d'intensité légère à modérée. L'incidence des nausées, des diarrhées et des vomissements était plus élevée pendant la période d'escalade de dose puis diminuait au cours du temps (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables suivants sont issus des études cliniques et sont listés par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent :  $\geq 1/10$ ; fréquent :  $\geq 1/100$ ;  $< 1/100$ ; peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$ ;  $< 1/1\ 000$ ; rare :  $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/10\ 000$ ; très rare :  $< 1/10\ 000$ ). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. **Tableau 1. Effets indésirables Affections du système immunitaire** Fréquent Réactions d'hypersensibilité Rare Réaction anaphylactique<sup>a</sup>, Angioedème<sup>a</sup> **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent Hypoglycémie<sup>b</sup> \* en cas d'utilisation avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline Fréquent Hypoglycémie<sup>b</sup> \* en cas d'utilisation avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2, Diminution de l'appétit<sup>c</sup> Peu fréquent Hypoglycémie<sup>b</sup> \* en cas d'utilisation avec la metformine, Perte de poids<sup>d</sup> **Affections du système nerveux** Fréquent Sensations vertigineuses<sup>e</sup> Peu fréquent Dysgueusie, Dyssthésie **Affections vasculaires** Fréquent Hypertension<sup>f</sup> **Affections gastro-intestinales** Très fréquent Nausée, Diarrhée, Vomissement<sup>g</sup>, Douleur abdominale<sup>h</sup>, Constipation<sup>i</sup> Fréquent Dyspepsie, Distension abdominale, Eructation, Flatulence, Reflux gastro-œsophagien **Peu fréquent** Lithiase biliaire, Cholécystite, Pancréatite aiguë, Retard de la vidange gastrique **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent Perte de cheveux<sup>j</sup> **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent Fatigue<sup>k</sup>, Réactions au site d'injection **Peu fréquent** Douleur au site d'injection **Investigations** Fréquent Augmentation de la fréquence cardiaque, Élévation de la lipase, Élévation de l'amylose Augmentation de la calcitonine sérique<sup>l</sup> <sup>a</sup>Rapporté après la commercialisation <sup>b</sup>Hypoglycémie définie ci-dessous. <sup>c</sup>Fatigue comprend les termes fatigue, asthénie, malaise et léthargie. <sup>d</sup>Effet indésirable qui s'applique uniquement aux patients ayant un diabète de type 2 (DT2). <sup>e</sup>Effet indésirable qui s'applique principalement aux patients en surpoids ou en situation d'obésité, avec ou sans DT2. <sup>f</sup>La fréquence de survenue de l'effet indésirable était très fréquente dans les essais dédiés au contrôle du poids et au SAHOS, et fréquente dans les essais dédiés au DT2. <sup>g</sup>La fréquence de survenue de l'effet indésirable était fréquente dans les essais dédiés au contrôle du poids, et peu fréquente dans les essais dédiés au DT2 et au SAHOS. <sup>h</sup>Description de certains effets indésirables **Réactions d'hypersensibilité** Dans l'ensemble des essais contrôlés versus placebo dédiés au DT2, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le tirépatide, parfois sévères (par exemple, urticaire et eczéma), des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 3,2 % des patients traités par tirépatide et chez 1,7 % des patients traités par placebo. Des cas rares de réaction anaphylactique et d'angioedème ont été rapportés après la commercialisation du tirépatide. Dans 3 essais contrôlés versus placebo dédiés au contrôle du poids et dans 2 essais contrôlés versus placebo dédiés au SAHOS, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le tirépatide, parfois sévères (par exemple, éruption cutanée et dermatite) ; des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 3,0 - 5,0 % des patients traités par tirépatide et chez 2,1 - 3,8 % des patients traités par placebo. **Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2** Études dédiées au diabète de type 2

KwikPen® solution injectable en stylo pré-rempli	Remboursement	Prix public
Mounjaro® 2,5 mg	En cours de demande	168,53 €
Mounjaro® 5 mg	En cours de demande	226,21 €
Mounjaro® 7,5 mg	En cours de demande	312,73 €
Mounjaro® 10 mg	En cours de demande	312,73 €
Mounjaro® 12,5 mg	En cours de demande	399,25 €
Mounjaro® 15 mg	En cours de demande	399,25 €

Une hypoglycémie cliniquement significative (glycémie  $< 3,0$  mmol/L [ $< 54$  mg/dL] ou une hypoglycémie sévère (nécessitant l'assistance d'une tierce personne) est survenue chez 10 à 14 % des patients (0,14 à 0,16 événements/patient-année) lorsque le tirépatide a été ajouté à un sulfamide hypoglycémiant et chez 14 à 19 % des patients (0,43 à 0,64 événements/patient-année) lorsque le tirépatide a été ajouté à l'insuline basale. Le taux d'hypoglycémies cliniquement significatives avec l'administration du tirépatide en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques oraux ne dépassait pas 0,04 événement/patient-année (voir tableau 1 et rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Dans les études cliniques de phase 3, 10 patients (0,2 %) ont rapporté 12 épisodes d'hypoglycémie sévère. Parmi ces 10 patients, 5 (0,1 %) étaient sous insuline glargine ou un sulfamide hypoglycémiant et ont rapporté 1 épisode chacun. **Étude dédiée au contrôle du poids** Dans un essai de phase 3 contrôlé versus placebo dédié au contrôle du poids chez des patients avec DT2, une hypoglycémie (glycémie  $< 3,0$  mmol/L [ $< 54$  mg/dL]) a été rapportée chez 4,2 % des patients traités par tirépatide contre 1,3 % des patients traités par placebo. Dans cet essai, les patients prenant du tirépatide en association avec un sécrétagogue de l'insuline (par exemple, un sulfamide hypoglycémiant) présentaient une incidence d'hypoglycémie plus élevée (10,3 %) par rapport aux patients traités par tirépatide ne prenant pas de sulfamide hypoglycémiant (2,1 %). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été signalé. **Réactions indésirables gastro-intestinales** Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, les troubles gastro-intestinaux ont été augmentés de manière dose-dépendante dans les groupes tirépatide 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) et 15 mg (43,6 %) par rapport au placebo (20,4 %). Des nausées sont survenues chez respectivement 12,2 %, 15,4 % et 18,3 % versus 4,3 % des patients et des diarrhées chez respectivement 11,8 %, 13,3 % et 16,2 % versus 8,9 % des patients, dans les groupes tirépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg versus placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient principalement d'intensité légère (74 %) ou modérée (23,3 %). L'incidence des nausées, des vomissements et des diarrhées était plus élevée pendant la période d'escalade de dose et diminuait au cours du temps. Plus de patients ont arrêté définitivement le traitement en raison de la survenue d'un événement gastro-intestinal dans les groupes tirépatide 5 mg (3,0 %), 10 mg (5,4 %) et 15 mg (6,6 %) par rapport au groupe placebo (0,4 %). Dans une étude de phase 3 contrôlée versus placebo dédiée au contrôle du poids chez des patients sans DT2, les troubles gastro-intestinaux étaient augmentés dans les groupes tirépatide 5 mg (55,6 %), 10 mg (60,8 %) et 15 mg (59,2 %) par rapport au placebo (30,3 %). Des nausées sont survenues chez respectivement 24,6 %, 33,3 % et 31,0 % versus 9,5 % des patients et des diarrhées chez respectivement 18,7 %, 21,2 % et 23,0 % versus 7,3 % des patients, dans les groupes tirépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg versus placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient principalement d'intensité légère (60,8 %) ou modérée (34,6 %). L'incidence des nausées, des vomissements et des diarrhées était plus élevée pendant la période d'escalade de dose et diminuait au cours du temps. Plus de patients ont arrêté définitivement le traitement de l'étude en raison de la survenue d'un événement gastro-intestinal dans les groupes tirépatide 5 mg (1,9 %), 10 mg (4,4 %) et 15 mg (4,1 %) par rapport au groupe placebo (0,5 %). **Événements liés à la vésicule biliaire** Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids, l'incidence globale de cholécystite et de cholécystite aiguë était respectivement de 0,6 % et de 0,2 % chez les patients traités par tirépatide et par placebo. Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et dans 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), une maladie aiguë de la vésicule biliaire a été rapportée chez jusqu'à 2,0 % des patients traités par tirépatide et chez jusqu'à 1,6 % des patients traités par placebo. Dans les études de phase 3 dédiées au contrôle du poids, les événements aigus de la vésicule biliaire étaient positivement corrélés à la perte de poids. **Immunoagénicité** Il n'a été constaté aucun signe d'altération du profil pharmacocinétique ni aucune incidence sur l'efficacité du tirépatide liés au développement d'anticorps anti-médicaments (AAM) ou d'anticorps neutralisants. Dans les études cliniques de phase 3 dédiées au DT2, la présence d'AAM a été recherchée chez 5 025 patients traités par tirépatide. Parmi eux, 51,1 % ont développé des AAM apparus au cours de la période de traitement. Chez 38,3 % des patients évalués, les AAM apparus pendant le traitement étaient persistants (les AAM apparus pendant le traitement sont restés présents pendant une période de 16 semaines ou plus). Des anticorps neutralisants contre l'activité du tirépatide sur les récepteurs du GIP (polypeptide insulinotrope dépendant du glucose) et du GLP-1 (peptide-1 apparenté au glucagon) étaient retrouvés chez respectivement 1,9 % et 2,1 % des patients, et des anticorps neutralisants dirigés contre le GIP natif et le GLP-1 natif étaient retrouvés chez respectivement 0,9 % et 0,4 % des patients. Dans les 4 études de phase 3 dédiées au contrôle du poids et les 2 études de phase 3 dédiées au SAHOS, la présence d'AAM a été recherchée chez 3 710 patients traités par tirépatide. Parmi eux, 60,6 - 65,1 % ont développé des AAM apparus au cours de la période de traitement. Chez 46,5 - 51,3 % des patients évalués, les AAM apparus pendant le traitement étaient persistants. Des anticorps neutralisants contre l'activité du tirépatide sur les récepteurs du GIP et du GLP-1 étaient retrouvés chez jusqu'à respectivement 2,3 % et 2,3 % des patients, et des anticorps neutralisants dirigés contre le GIP natif et le GLP-1 natif étaient retrouvés chez jusqu'à 0,7 % et 0,1 % des patients respectivement. **Fréquence cardiaque** Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, le traitement par tirépatide a entraîné une augmentation moyenne maximale de la fréquence cardiaque de 3 à 5 battements par minute. L'augmentation moyenne maximale de la fréquence cardiaque chez les patients sous placebo était de 1 battement par minute. Le pourcentage de patients ayant présenté une modification par rapport à l'inclusion de la fréquence cardiaque  $\geq 20$  bpm pendant 2 visites consécutives ou plus était respectivement 2,1 %, 3,8 % et 2,9 % pour le tirépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg, contre 2,1 % pour le placebo. De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR ont été observées avec le tirépatide par rapport au placebo (augmentation moyenne de 1,4 à 3,2 msec et diminution moyenne de 1,4 msec respectivement). Aucune différence n'a été observée pour les arythmies et les troubles de la conduction cardiaque apparus sous traitement entre le tirépatide 5 mg, 10 mg, 15 mg et le placebo (respectivement 3,8 %, 2,1 %, 3,7 % et 3 %). Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids, le traitement par tirépatide a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3 battements par minute. Il n'y a pas eu d'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque chez les patients traités par placebo. Dans une étude contrôlée versus placebo dédiée au contrôle du poids chez des patients sans DT2, le pourcentage de patients ayant présenté une modification par rapport à l'inclusion de la fréquence cardiaque  $\geq 20$  bpm pendant 2 visites consécutives ou plus était respectivement 2,4 %, 4,9 % et 6,3 % pour le tirépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg, contre 1,2 % pour le placebo. De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR ont été observées avec le tirépatide et le placebo (augmentation moyenne de 0,3 à 1,4 msec et de 0,5 msec respectivement). Aucune différence n'a été observée pour les arythmies et les troubles de la conduction cardiaque apparus sous traitement entre le tirépatide 5 mg, 10 mg, 15 mg et le placebo (respectivement 3,7 %, 3,3 %, 3,3 % et 3,6 %). **Réactions au site d'injection** Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, les réactions au site d'injection ont été augmentées pour le tirépatide (3,2 %) par rapport au placebo (0,4 %). Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au SAHOS, les réactions au site d'injection ont été augmentées pour le tirépatide (8,0 - 8,6 %) par rapport au placebo (1,8 - 2,6 %). Globalement, dans les études de phase 3, les signes et symptômes de réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportés étaient des érythèmes et des prurits. L'intensité maximale des réactions au site d'injection chez les patients était légère (91 %) ou modérée (9 %). Aucune réaction au site d'injection n'était grave. **Enzymes pancréatiques** Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, le traitement par tirépatide a entraîné des augmentations moyennes de 33 à 38 % de l'amylose pancréatique et de 31 à 42 % de la lipase pancréatique par rapport à l'inclusion. Les patients sous placebo ont présenté une augmentation de 4 % de l'amylose par rapport à l'inclusion et aucune variation n'a été observée pour la lipase. Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au SAHOS, le traitement par tirépatide a entraîné des augmentations moyennes de 23 - 24,6 % de l'amylose pancréatique et de 34 - 39 % de la lipase pancréatique par rapport à l'inclusion. Les patients sous placebo ont présenté une augmentation de 0,7 - 1,8 % de l'amylose et de 3,5 - 5,7 % de la lipase par rapport à l'inclusion. **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, [www.afmps.be](mailto:www.afmps.be), Division Vigilance; Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), e-mail : [ad@afg.afmps.be](mailto:ad@afg.afmps.be), Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou diffusion de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1685/001 EU/1/22/1685/002 EU/1/22/1685/003 EU/1/22/1685/004 EU/1/22/1685/005 EU/1/22/1685/006 EU/1/22/1685/007 EU/1/22/1685/008 EU/1/22/1685/009 EU/1/22/1685/010 EU/1/22/1685/011 EU/1/22/1685/012 EU/1/22/1685/013 EU/1/22/1685/014 EU/1/22/1685/015 EU/1/22/1685/016 EU/1/22/1685/017 EU/1/22/1685/018 EU/1/22/1685/019 EU/1/22/1685/020 EU/1/22/1685/021 EU/1/22/1685/022 EU/1/22/1685/023 EU/1/22/1685/024 EU/1/22/1685/025 EU/1/22/1685/026 EU/1/22/1685/027 EU/1/22/1685/028 EU/1/22/1685/029 EU/1/22/1685/030 EU/1/22/1685/031 EU/1/22/1685/032 EU/1/22/1685/033 EU/1/22/1685/034 EU/1/22/1685/035 EU/1/22/1685/036 EU/1/22/1685/037 EU/1/22/1685/038 EU/1/22/1685/039 EU/1/22/1685/040 EU/1/22/1685/041 EU/1/22/1685/042 EU/1/22/1685/043 EU/1/22/1685/044 EU/1/22/1685/045 EU/1/22/1685/046 EU/1/22/1685/047 EU/1/22/1685/048 EU/1/22/1685/049 EU/1/22/1685/050 EU/1/22/1685/051 EU/1/22/1685/052 EU/1/22/1685/053 EU/1/22/1685/054 EU/1/22/1685/055 EU/1/22/1685/056 EU/1/22/1685/057 EU/1/22/1685/058 EU/1/22/1685/059 EU/1/22/1685/060 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 15 septembre 2022 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 26 février 2025. 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 sur prescription médicale.



# Uelzecht: un centre modèle et inspirant

L'engagement pour le renouveau de la médecine ambulatoire n'est pas un vain mot. À l'instar d'autres précurseurs récents, comme le Centre Médical Gravity ou le Centre Médical Hesper, le Centre Médical Uelzecht est de ceux qui inspirent. Découverte d'une réussite architecturale à taille humaine.



Arrivée de la ministre de la Santé et de la Sécurité sociale, Martine Deprez



Christian Weis, bourgmestre de la Ville d'Esch, Georges Mischo, ministre du Travail et des Sports, Mars Di Bartolomeo, vice-président de la Commission Santé, Dr Jean-Luc Dourson, CEO de Bionext, et Dr René Metz



Photo de groupe avec les trois ministres présents





*Visite du secrétariat... le vice-Premier ministre s'essaie au secrétariat*



*Dr Alain Schmit, Dr Carlo Ahlborn*



*Discours du Dr Cédric Thiry*





Salle d'attente... avec l'un des deux écrans Wasabee



Local de prélèvement Bionext



Claude Wiseler, président de la Chambre des Députés, Dr Sonja Hoffmann, membre du Conseil d'administration de la Croix-Rouge et présidente du Conseil d'administration du Centre de réhabilitation physique et post-oncologique Château de Colpach, Isabel Wiseler-Lima, députée européenne



Dr Cédric Thiry, avec Eric et Arnaud Mertens



Dr Guillaume Steichen, Dr Martine Goergen, Dr Jean-François Michel, concepteur du logiciel de gestion de cabinet eSklepios, Laurent Zanolelli, ancien commissaire aux hôpitaux



Stéphanie Obertin, ministre de la Digitalisation et de l'Enseignement supérieur, Alain de Bourcy, Président du Syndicat des pharmaciens, Jean-Paul Olinger, directeur de l'Administration des contributions directes, président du conseil d'administration du Mudam et membre du conseil d'administration de la Croix-Rouge, Dr Nadine Salentiny, généraliste à Mondervange





Une partie de l'équipe Wasabee, en compagnie du Dr Dominique Thiry et de son épouse



Selfie avec, entre autres, Dr Chris Roller, Président de l'AMMD, et Dr Philippe Wilmes, ancien Vice-Président de l'AMMD

## Appel à un projet de loi pour la médecine extra-hospitalière

### Le mot de conclusion et les remerciements des Drs Guillaume Steichen, Didier Oussard, Cédric Thiry et Emmanuelle Mourton

Nous sommes convaincus qu'une réorganisation des soins primaires est indispensable pour l'avenir.

Les cabinets de groupe, comme le nôtre, offriront une meilleure visibilité, permettront de désengorger les services d'urgence, garantiront une meilleure continuité des soins et offriront des plages de disponibilité plus larges pour les patients.

Dans ce cadre, les communes, les employeurs, le ministère de la Santé, les établissements hospitaliers, le Centre commun de la Sécurité sociale et la CNS ont tous un rôle clé à jouer pour sensibiliser les patients et les encourager à choisir un médecin traitant. Rappelons qu'actuellement, 30% de la population n'a pas de médecin traitant.

Ces centres de soins doivent s'intégrer dans un maillage territorial cohérent et offrir une prise en charge de qualité, multidisciplinaire, avec une attention particulière portée à la prévention.

Cependant, le financement de ces structures reste un défi majeur, et c'est là qu'il nous manque encore des solutions adaptées, surtout face aux difficultés à venir. La médecine évolue davantage vers la décentralisation, et notre structure se veut complémentaire des hôpitaux spécialisés et aigus.

Notre ambition est d'étendre les soins ambulatoires en collaboration avec les réseaux de soins, et d'améliorer les liens avec les hôpitaux et les structures d'hébergement, dans l'intérêt permanent des patients. Pour cela, nous avons besoin de nouvelles législations

qui permettent l'exercice libéral de la médecine sous forme de sociétés, ainsi que d'un projet de loi pour la médecine extra-hospitalière.

Nos remerciements vont à:

- Bionext qui a choisi notre centre pour ouvrir un centre de prélèvement d'analyses médicales;
- Claude Have et à sa société 100% digitale pour l'installation des outils numériques dans notre centre;
- Arnaud et Eric Mertens pour leur partenariat dans la diffusion de messages de sensibilisation, d'éducation à la santé et de prévention via des écrans dans notre salle d'attente;
- Nos secrétaires qui ont géré avec courage et bravoure tous les changements liés au lancement de ce projet;
- Annick Schmit, notre architecte du bureau d'architecture ARCO.



# Wasabee

Health Solution



## Sensibilisation et éducation à la santé

Information fiable, claire et pertinente

## Éthique et responsable

En partenariat étroit avec les acteurs luxembourgeois de la santé

## Bénéfices mesurables

Plus de 120 000 patients bénéficient chaque mois d'une meilleure littératie en santé

## Un réseau innovant, 100% luxembourgeois

Déjà adopté par 200+ professionnels de la santé

En synergie avec

**Semper**  
Manuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens  
LUXEMBOURG

Letz be healthy

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







## Évasion absolue dans un écrin hors du temps

Il existe des lieux où le temps semble s'étirer, où chaque moment devient une célébration de la vie. Où l'on apprend l'art de se poser, de respirer, de savourer pleinement l'instant.

La *Villa du Lac* est de ceux-là: un écrin d'exception, au bord du Léman, qui invite à la rêverie, à la détente et à l'émerveillement. Ici, le quotidien s'efface pour laisser place à l'art de vivre dans sa forme la plus pure.

### Un lieu exclusif au cœur d'un environnement unique

Élégant, décontracté, enveloppé de nature, cet espace confidentiel semble loin de tout et pourtant...

Joyau genevois de la collection «*La Réserve Private Homes*», la *Villa du Lac* déploie ses lignes contemporaines aux côtés des prestigieux Appartements

de *La Réserve Paris*, des refuges de *La Réserve Ramatuelle* et de la majestueuse *Chartreuse de Cos d'Estournel*.

En parfaite harmonie avec le parc de *La Réserve Genève*, elle allie la quiétude d'un cadre exceptionnel au raffinement d'un établissement 5 étoiles.

Tout de verre et baignée de lumière, elle offre un panorama époustouflant: le Léman à portée de terrasse et le Mont-Blanc à l'horizon, pour un spectacle naturel d'une beauté inoubliable.

### Un écrin d'art de vivre à l'abri des regards

Élégant, décontracté, enveloppé de nature, cet espace confidentiel semble loin de tout et pourtant... il n'est qu'à douze minutes du centre-ville de Genève par le lac, à bord du Motoscafo, amarré à son ponton privé tout au long de la belle saison.





### Havre de tranquillité aux lignes contemporaines

La *Villa du Lac* déploie ses généreux volumes sur 385 m<sup>2</sup>, comprenant salons lumineux, salle à manger panoramique et chambres spacieuses.

Prolongée par un jardin qui se mire dans les reflets du Léman, elle offre également l'accès aux services d'exception signés *La Réserve Genève*.

### Prestations hôtelières d'excellence

Service en chambre 24 h/24, ménage quotidien, conciergerie, transferts aéroport, petit-déjeuner à la Villa ou au Loti, navette en Motoscafo...

À la *Villa du Lac*, tous les privilèges de l'hôtel sont à portée de main. Sur demande, majordome, chef privé, chauffeur ou coach sportif peuvent rendre le séjour encore plus exclusif.

### Spa d'exception et destination sport et bien-être

Bien plus qu'un simple lieu d'exception, *La Réserve Genève*, s'étend sur quatre hectares de parc ponctués de piscines et de vues somptueuses, s'affirme comme une destination pionnière du bien-être.

On s'y régénère dans les 2500 m<sup>2</sup> du *Spa Nescens*, doté d'un espace fitness haut de gamme et de programmes de *personal training* sur mesure.

Destination prisée des amateurs de tennis, *La Réserve Genève* offre également la possibilité de progresser aux côtés des plus grandes légendes de la terre battue, alliant plaisir, performance et élégance.

### Haut lieu gastronomique

On y savoure les merveilleuses créations saisonnières du restaurant *Le Loti*, on embarque pour un voyage gourmand

aux accents asiatiques au restaurant étoilé *Tsé Fung*, et on se régale au *Café Lauren* de délices mêlant légèreté et équilibre, pour une expérience culinaire complète et raffinée.

### Au fil de l'eau

Qu'il s'agisse d'une promenade méditative en paddle, de l'adrénaline d'une séance de wakeboard ou de la convivialité d'un cours d'aviron, le lac Léman se transforme en un véritable terrain de mille et une émotions, où chaque instant se vit intensément.

### Paradis des enfants

La *Petite Réserve* est aussi LA destination rêvée des enfants, celle qui leur ouvre grand les portes d'innombrables activités. Entre défis sportifs, ateliers de cuisine, loisirs créatifs et jeux ludiques, chaque journée devient une aventure. ■

[lareserve-geneve.com](http://lareserve-geneve.com)



© Guillaume Landry

## Concert

### Ben l'Oncle Soul

Après s'être imposé sur la scène soul et jazz, Ben l'Oncle Soul revient avec un son renouvelé et abouti pour son septième album. Diplômé des Beaux-Arts de Tours, il rejoint en 2004 le Fitiavana Gospel Choir, où il se fait remarquer avant de signer avec le prestigieux label Motown Records.

Son premier EP *Soul Wash: Lesson 1* (2009), suivi de l'album éponyme *Ben l'Oncle Soul* (2010), connaît un succès fulgurant, porté par le titre *Soulman*, véritable hymne intemporel qui dépasse aujourd'hui les 30 millions d'écoutes sur Spotify. Cet album lui vaut un disque d'or, de nombreuses récompenses et le statut de révélation de la scène française.

Toujours en quête d'exploration artistique, Ben surprend en 2016 avec *Under My Skin*, une réinterprétation jazzy de Frank Sinatra, qui confirme son goût pour les métissages musicaux et son évolution constante.

**Samedi 24 janvier 2026 à 20 h 30 au CHAPITO du Casino 2000 – Tarif: à partir de 35 € – casino2000.lu**

## Concert

### Michel Jonasz

Après l'immense succès des spectacles «Réunis vers l'Uni», «Groove» et des salles à guichets fermés de la tournée hommage au blues, où Michel Jonasz retrouvait ses complices Manu Katché à la batterie et Jean-Yves d'Angelo aux claviers, le trio légendaire revient sur



© Stéphane Viver

scène avec un nouveau projet pour quelques concerts qui s'annoncent mémorables.

Accompagné, comme toujours, d'une pléiade de musiciens et choristes talentueux, dans un subtil mélange de Soul et de R&B, Jonasz et ses acolytes revisitent son fabuleux répertoire, entre reprises et quelques surprises.

**Samedi 7 mars 2026 à 20h30 au Galaxie d'Amnéville – Tarif: entre 49 et 72 € – label-ln.fr**



Eleanor Antin - *The Two Eleanors* (de la série *The Ballerina*), 1973 - Courtesy de l'artiste

## Exposition

### Eleanor Antin

Eleanor Antin (1935, New York) est reconnue comme l'une des pionnières de l'art conceptuel et féministe. Sa pratique pluridisciplinaire - qui embrasse photographie, film, performance, texte, installation et dessin - interroge les questions d'identité et de politique à travers des récits où s'entremêlent le personnel et l'historique.

Cette grande rétrospective offre une vision d'ensemble de son œuvre. Elle souligne la pertinence et l'influence toujours vives de son travail de la fin des années 1960 à aujourd'hui, dans un moment où les enjeux liés au déséquilibre du pouvoir et à la représentation collective et individuelle trouvent une nouvelle urgence dans le débat contemporain.




**Jusqu'au 8 février 2026 au MUDAM - mudam.lu**



**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  $6 \times 10^9$  cellules reviviscentes au moment de la fabrication et  $1 \times 10^9$  cellules lyophilisées reviviscentes à la date de péremption). Enterol 250 mg, gélules : Chaque gélule contient 250 mg de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 sous forme lyophilisée (soit au minimum  $6 \times 10^9$  cellules reviviscentes au moment de la fabrication et  $1 \times 10^9$  cellules lyophilisées reviviscentes à la date de péremption). Exci-

pient(s) à effet notoire (voir rubrique 4.4 du RCP) : Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable : fructose, lactose monohydraté, sorbitol. Enterol 250 mg, gélules : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable : Poudre pour suspension buvable. Enterol 250 mg, gélules : Gélule. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** • Prévention de la diarrhée associée à l'antibiothérapie à large spectre chez des sujets prédisposés à développer une diarrhée à *Clostridium difficile* ou rechute de diarrhée à *Clostridium difficile*. • Traitement des diarrhées aiguës chez les enfants jusqu'à 12 ans, en complément de la réhydratation orale. **Posologie et mode d'administration** Posologie : Adulte : 2 à 4 gélules ou 2 à 4 sachets-doses par jour, en 2 prises. Population pédiatrique Enfant : 2 gélules ou 2 sachets-doses par jour, en 2 prises. Mode d'administration : Gélules : avaler avec un peu d'eau. Sachets-doses : diluer la poudre dans un verre d'eau. Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament En raison d'un risque de contamination aéroportée, les sachets ou gélules ne peuvent pas être ouverts dans les chambres des patients. Les professionnels de la santé doivent porter des gants durant la manipulation de probiotiques en vue de leur administration, puis les jeter immédiatement après usage et se laver les mains avec soin (voir rubrique 4.4 du RCP). **Durée du traitement** : 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

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 porteurs d'un cathéter veineux central, et 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 : soif. **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.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) Luxembourg/Luxembourg - Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg - Hamm Site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) - e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BIOCODEX Benelux NV/SA - Boulevard de l'Humanité 292 - 1190 Bruxelles - Belgique

			
10	10,51 €	10	10,51 €
20	19,72 €	20	19,72 €
50	39,29 €		

# PRISE D'ANTIBIOTIQUE ?

## ENTEROL®

*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

prévient la diarrhée associée à l'antibiothérapie<sup>1</sup>



*S. boulardii*  
CNCM I-745



MÉDICAMENT  
PROBIOTIQUE  
MONDIAL<sup>2</sup>

Gélules à avaler

## ENTEROL®

*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

1. Chez les patients prédisposés à développer une diarrhée. 2. 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\_031

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

- Tél : 0032(0)23704790 **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 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

**BIOCODEX**  
Benelux

## Novembre 2025

### Du lundi 17 au vendredi 21 novembre COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: GOTS Master of Science Sportmedizin

Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 Rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg

Info: chl.lu

### Mardi 18 novembre de 13h à 17h LET'S TALK ABOUT SEX! LA CONTRACEPTION

Lieu: Planning familial, 8-10 rue de la Fonderie, L-1531 Luxembourg

Info: cesas.lu

### Mercredi 19 novembre LAUNCH EVENT BAYER

Orateurs: Prof Tschöpe (Berlin University of Medicine), Prof Bondue (Hôpital Universitaire de Bruxelles), Dr Banu (Clinique d'Eich), Dr Huijnen (Hôpitaux Robert Schuman)

Lieu: Sofitel Luxembourg Europe

Info: slcardio.lu



### Mercredi 19 novembre de 18h à 21h CONFÉRENCE MÉDICALE DU SERVICE NATIONAL D'OPHTALMOLOGIE SPÉCIALISÉE (SNOS) (HYBRIDE)

Lieu: Hôpital Kirchberg

Info: hopitauxschuman.lu

### Jeudi 20 novembre de 11h à 13h DECODING TUMOR-REACTIVE T CELLS TO AVOID IMMUNE EVASION AND IMPROVE IMMUNOTHERAPIES (HYBRIDE)

Orateur: Dr Martina Seiffert (Group leader at the German Cancer Research Center)

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Info: lih.lu

### Jeudi 20 novembre de 13h30 à 18h JOURNÉE MONDIALE DE LA BPCO 2025

Info: chl.lu

### Samedi 22 novembre COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Thème: Symposium Sportkine 2025: Back to the future - advancements in muscle and tendon injury management

Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'Coque, 2 Rue Léon Hengen, L-1745 Luxembourg

Info: chl.lu

### Mardi 25 novembre de 15 h à 17 h ATELIERS MÉNOPAUSE

Thème: La femme et le deuxième printemps - la ménopause vue par la médecine chinoise

Lieu: Salle 1 au 1<sup>er</sup> étage de la Maternité, 2 rue Federspiel, L-1512 Luxembourg

Info: chl.lu

### Mercredi 26 novembre de 8h30 à 17h SÉMINAIRE DE MÉDECINE DE CATASTROPHE: RISQUE NRBC & DÉCONTAMINATION

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Info: chl.lu

### Mercredi 26 novembre de 18h30 à 21h CONFÉRENCE MOVEMBER: UN COMBAT POUR LA SANTÉ MASCULINE

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Info: chl.lu

### Samedi 29 novembre de 8h30 à 16h SYMPOSIUM DE FORMATION EN ONCOLOGIE 2025

Thème: L'oncologie gynécologique: comprendre, prévenir, agir et accompagner

Lieu: Hôtel Parc Belle-Vue, 5 Avenue Marie-Thérèse, L-2132 Luxembourg

Info: chl.lu

**Vous avez un événement ou une conférence à annoncer?** Envoyez toutes les informations sans plus attendre à: [agenda@semper.lu](mailto:agenda@semper.lu)



# PFLANZLICHER LEBERSCHUTZ

bei Leberentzündungen,  
Leberzirrhose und Leberschäden

## Cefasilymarin®

Wirkstoff: Mariendistelfrüchte-Trockenextrakt



- ✓ unterstützt die Selbstheilungskräfte der Leber
- ✓ natürlich, schonend, regenerierend
- ✓ gut verträglich

**Anwendungsgebiete:** Zur unterstützenden/symptomatischen Behandlung bei chronisch-entzündlichen **Lebererkrankungen**, Leberzirrhose und toxischen (durch Lebergifte verursachte) Leberschäden. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Behandlung von akuten Vergiftungen bestimmt. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: Wirkstoff: 176 – 200 mg Trockenextrakt aus Mariendistelfrüchten (35 : 45 : 1) entsprechend 105 mg Silymarin (berechnet als Silibinin, HPLC). Auszugsmittel: Aceton. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Copovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Povidon, Macrogol, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Polyacrylat. **Gegenanzeigen/Hinweise:** Überempfindlichkeit gegen Mariendistelfrüchte und/oder andere Korbblütler sowie einen der sonstigen Bestandteile. Kinder unter 12 Jahren. Schwangerschaft und Stillzeit. Bei Gelbsucht soll ein Arzt aufgesucht werden. **Wechselwirkungen:** Durch Besserung der Leberfunktion unter der Einnahme von Cefasilymarin® kann die Verstoffwechselung von anderen gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln verändert werden, so dass gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden muss. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden, wie z.B. eine leicht abführende Wirkung, wurde beobachtet. Ebenso können Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautausschlag oder Atemnot, auftreten. Angaben zur Häufigkeit liegen nicht vor.



Seit 1948

Hepatische Enzephalopathie

## HELLE KÖPFE NEHMEN HEPA-MERZ®

Rechtzeitig therapieren für Langzeiteffekte

- ✓ Nachgewiesene Wirksamkeit in der Akutbehandlung und in der Sekundärprophylaxe der HE<sup>2,3</sup>
- ✓ Bewährt in der oralen Dosierung 3x/d<sup>2,3</sup>
- ✓ Erstattungsfähig<sup>4</sup>

Aktiviert die  
systemische Entgiftung  
von Ammoniak.<sup>1</sup>

[www.hepa-merz.de](http://www.hepa-merz.de)  
[www.leber-info.de](http://www.leber-info.de)

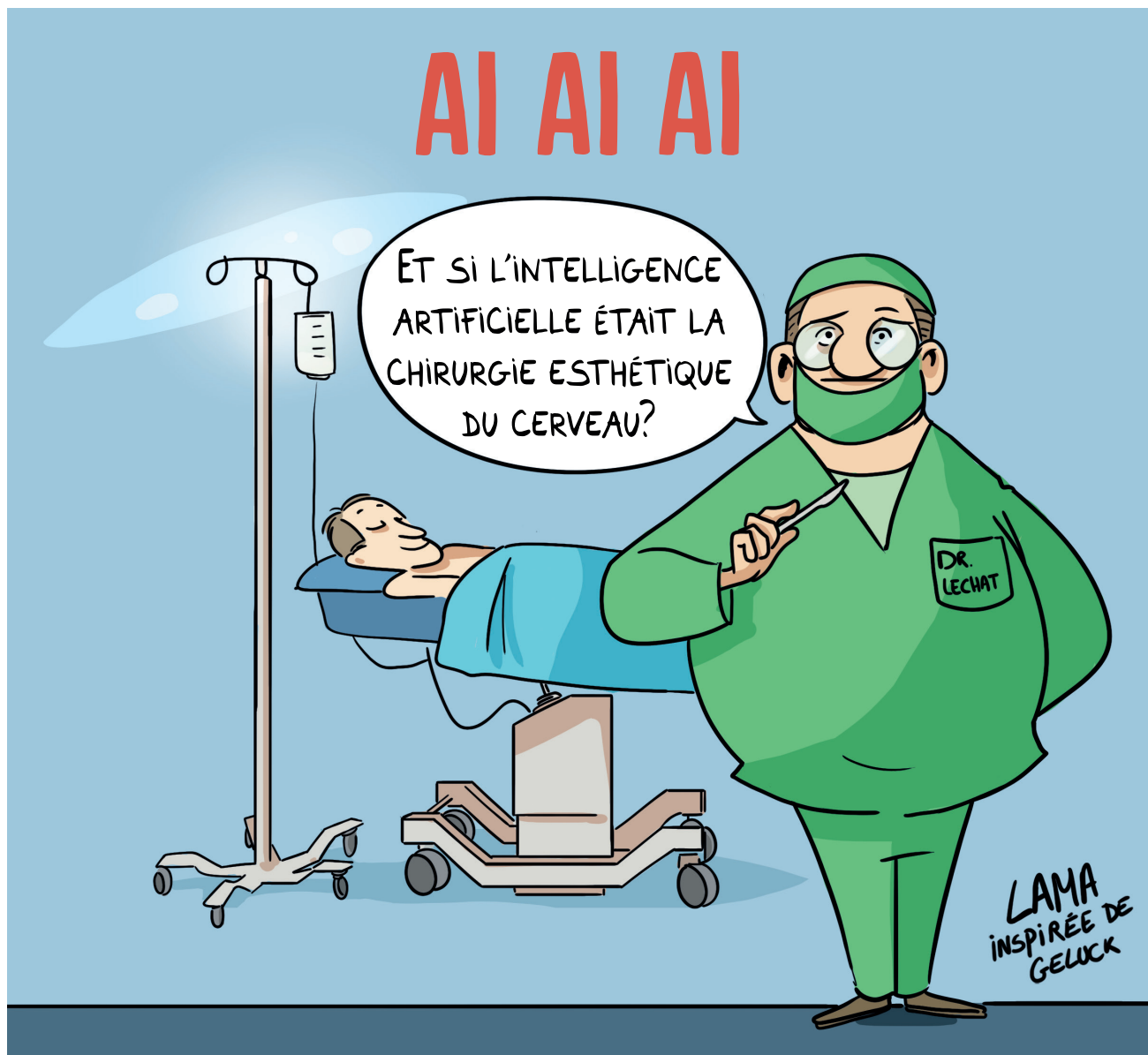
<sup>1</sup> L-Ornithin-L-Aspartat fördert die Entgiftung von Ammoniak durch Stimulation der gestörten Harnstoff- und Glutaminsynthese. Siehe: Kircheis G et al. Hepatology 1997;25:13–1360. <sup>2</sup> Varakanahalli S et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:951–8. <sup>3</sup> Butterworth RF u. McPhail MJW, Drugs 2019; 79(Suppl 1):S31–7. <sup>4</sup> 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. Niereninsuffizienz. 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 gastrointestinales 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**



**Hepa-Merz®**  
L-Ornithin-L-Aspartat

Förderer  
Deutsche  
Leberstiftung



**Semper**  
LUXEMBOURG

  
MADE IN  
LUXEMBOURG

**Rédaction**  
redaction@semper.lu

**Régie commerciale**  
sales@semper.lu

**Production et impression**  
Sacha Design



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

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



# DAFALGAN® CAPS FORTE

La puissance de DAFALGAN® FORTE dans une petite capsule lisse



**S'AVALE FACILEMENT  
SOULAGE EFFICACEMENT**

**LA 1<sup>ÈRE</sup> CAPSULE DE PARACÉTAMOL 1g<sup>1</sup>  
MAINTENANT REMBOURSÉE  
au Luxembourg**

- Technologie innovante et brevetée
- Petite capsule lisse reconnaissable
- Sans arrière-goût



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Dafalgan Caps Forte 1 g gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Paracétamol 1000 mg Pour une gélule **Excipient à effet notoire** : azorubine-carmoisine (E122). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Gélule rouge. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Dafalgan Caps Forte 1 g est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie **Attention: cette présentation contient 1000 mg (1g) de paracétamol par unité : ne pas prendre 2 unités à la fois.** La plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Poids (Age approximatif) :  $\geq 50$  kg (à partir d'environ 15 ans), Dose par administration : 1000 mg (1 gélule), Intervalle d'administration : 4 heures minimum, Dose journalière maximale : 3000 mg (3 gélules). Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, **soit 3 gélules par jour.** Cependant, en cas de douleurs plus intenses, en l'absence de tout facteur de risque concomitant et uniquement sur avis médical, la posologie peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 gélules par jour (posologie maximale).** **Attention :** prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription. **Population pédiatrique** Enfants pesant 50 kg ou plus (à partir d'environ 15 ans) : voir posologie au-dessus. Enfants pesant moins de 50 kg (moins de 15 ans) : d'autres formes de ce médicament peuvent être utilisées chez les enfants de moins de 15 ans. **Durée de traitement** Une utilisation fréquente ou prolongée sans surveillance médicale est déconseillée. Si les symptômes persistent au-delà de 5 jours en cas de douleur ou de 3 jours en cas de fièvre, si les symptômes s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, le traitement doit être réévalué. **Populations spéciales** La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes : adultes de moins de 50 kg, malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), déshydratation. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises : Clairance de la créatinine  $\geq 50$  mL/min : Intervalle d'administration 4 heures minimum ; Clairance de la créatinine 10-50 mL/min : Intervalle d'administration 6 heures ; Clairance de la créatinine  $< 10$  mL/min : Intervalle d'administration 8 heures. La dose totale de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 gélules. **Insuffisance hépatique (légère à modérée), alcoolisme chronique et syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique)** Il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises. La dose quotidienne de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour (2g/jour). **Population âgée** L'expérience clinique indique que la posologie recommandée chez les adultes est généralement appropriée. Toutefois, il convient de tenir compte des facteurs de risque concomitants, dont certains surviennent plus souvent chez les sujets âgés et qui nécessitent une adaptation de la posologie. **Mode d'administration** Voie orale. Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple : eau, lait, jus de fruit). Toujours respecter l'intervalle de 4 heures entre deux prises. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatocellulaire sévère. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont classés par système-organe (SOC). Leurs fréquences sont définies de la façon suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), Très rare ( $< 1/10000$ ), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Classe de système-organe **Affections hématologiques et du système lymphatique** Très rare : Thrombopénie, leucopénie, neutropénie. **Affections du système immunitaire** Rare : Hypersensibilité<sup>1</sup> ; Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique (dont hypotension)<sup>1</sup>, Choc anaphylactique<sup>1</sup>, Angioedème (oedème de Quincke)<sup>1</sup>. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquence indéterminée : Bronchospasme. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquence indéterminée : Acidose métabolique à trou anionique élevé. **Affections gastro-intestinales** Rare : Douleurs abdominales, Diarrhées. **Affections hépatobiliaires** Fréquence indéterminée : Augmentation des enzymes hépatiques. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare : Rash<sup>1</sup>, Purpura<sup>2</sup>, Urticaire<sup>1</sup>, Erythème<sup>1</sup> ; Très rare : Réactions cutanées graves<sup>1</sup> ; Fréquence indéterminée : Eruption médicamenteuse fixe. <sup>1</sup>La survenue de ces effets impose l'arrêt immédiat et permanent de ce médicament et des médicaments apparentés. <sup>2</sup>La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le produit pourra être réintroduit uniquement sur avis médical. **Description des effets indésirables sélectionnés** Acidose métabolique à trou anionique élevé Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et prenant du paracétamol. Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion. **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 [www.afmps.be](http://www.afmps.be) Division Vigilance: Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be) **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA SAS, 3, Rue Joseph Monier, 92500 Reuil-Malmaison, France. Représentant local : UPSA Belgium SA/NV, Boulevard Louis Schmidlaan 87, 1040 Etterbeek, Belgique. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE662104 / LU : 2024010002. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 02/2025. **MODE DE DÉLIVRANCE** : Délivrance libre : Dafalgan Caps Forte 1 g : 8 gélules ; Sur prescription médicale ou demande écrite : Dafalgan Caps Forte 1 g : 16, 24, 32, 40, 48, 56 gélules. UPSA. Mai 2025



## ▼ Informations abrégées sur le produit Eylea 114,3 mg/ml solution injectable en seringue préremplie ou en flacon.

**NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Eylea 114.3 mg/ml solution for injection. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** 1 ml solution for injection contains 114.3 mg aflibercept. Each vial contains 30.1 mg aflibercept in 0.263 ml solution. Each pre-filled syringe contains 21 mg aflibercept in 0.184 ml solution. This provides a usable amount to deliver a single dose of 0.07 ml containing 8 mg aflibercept. For the full list of excipients, see section 6.1. **Therapeutic indications:** Eylea is indicated in adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD) (see section 5.1) and visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) (see section 5.1). **Posology and method of administration:** Eylea must only be administered by a qualified physician experienced in intravitreal injections. **Posology:** The recommended dose is 8 mg aflibercept, equivalent to 0.07 ml solution. The posology is the same for the nAMD and DME indications. The 8 mg dose requires use of the Eylea 114.3 mg/ml. Eylea treatment is initiated with 1 injection per month for 3 consecutive doses. Injection intervals may then be extended up to every 4 months based on the physician's judgement of visual and/or anatomic outcomes. Subsequently, the treatment intervals may be further extended up to 5 months, such as with a treat-and-extend dosing regimen, while maintaining stable visual and/or anatomic outcomes (see section 5.1). If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly based on the physician's discretion. The shortest interval between 2 injections is 2 months in the maintenance phase. Eylea at monthly doses of 8 mg has not been studied for more than 3 consecutive doses. The frequency of monitoring visits should be based on the patient's status and at the physician's discretion. For events in which treatment should be withheld see section 4.4. **Special populations:** *Renal or hepatic impairment:* No specific studies in patients with renal or hepatic impairment have been conducted. Available data do not suggest a need for a dose adjustment with Eylea in these patients (see section 5.2). *Elderly:* Available data do not suggest a need for a dose adjustment with Eylea in these patients. *Paediatric population:* The safety and efficacy of Eylea 114.3 mg/ml in children and adolescents below 18 years have not been established. There is no relevant use of Eylea 114.3 mg/ml in the paediatric population in the nAMD and DME indications. **Method of administration:** Eylea is for intravitreal injection only. Intravitreal injections must be carried out according to medical standards and applicable guidelines by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections. In general, adequate anaesthesia and asepsis, including topical broad spectrum microbicide (e.g. povidone iodine applied to the periocular skin, eyelid and ocular surface), have to be ensured. Surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent) are recommended. The injection needle should be inserted 3.5 to 4.0 mm posterior to the limbus into the vitreous cavity, avoiding the horizontal meridian and aiming towards the centre of the globe. The injection volume of 0.07 ml is then delivered. A different scleral site should be used for subsequent injections. Immediately following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation in intraocular pressure. Appropriate monitoring may consist of a check for perfusion of the optic nerve head or tonometry. If required, sterile equipment for paracentesis should be available. Following intravitreal injection, patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis (e.g. eye pain, redness of the eye, photophobia, blurring of vision) without delay. Each vial or pre-filled syringe should only be used for the treatment of a single eye. After injection, discard any unused product or waste material in accordance with local requirements. For handling of the medicinal product before administration, see section 6.6. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1., Ocular or periocular infection and Active severe intraocular inflammation. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: Serious adverse

reactions were cataract (8.2%), retinal haemorrhage (3.6%), intraocular pressure increased (2.8%), vitreous haemorrhage (1.2%), cataract subcapsular (0.9%), cataract nuclear (0.6%), retinal detachment (0.6%), and retinal tear (0.5%). The most frequently observed adverse reactions in patients treated with Eylea 114.3 mg/ml were cataract (8.2%), visual acuity reduced (4.4%), vitreous floaters (4.0%), conjunctival haemorrhage (3.8%), vitreous detachment (3.7%), retinal haemorrhage (3.6%), intraocular pressure increased (2.8%) and eye pain (2.0%). The safety profile observed in the 3 clinical studies was similar in patients treated with Eylea 114.3 mg/ml (N=1 217) and Eylea 40 mg/ml (N=556), and in patients with nAMD and DME. **Adverse reactions:** A total of 1 217 patients treated with Eylea 114.3 mg/ml constituted the safety population in 3 clinical phase II/III studies (CANDELA, PULSAR, PHOTON). The safety data described below include all adverse reactions with a reasonable possibility of causality to the injection procedure or medicinal product reported. The adverse reactions are listed by system organ class. **Immune system disorders: common** ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ): Hypersensitivity (Reports of hypersensitivity included rash, pruritus, urticaria). **Eye disorders: Common** ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ): Cataract, Intraocular pressure increased, Vitreous floaters, Vitreous detachment, Vitreous haemorrhage, Retinal haemorrhage, Visual acuity reduced, Eye pain, Conjunctival haemorrhage, Punctate keratitis, Corneal abrasion. **Uncommon** ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ): Retinal detachment, Retinal tear, Retinal pigment epithelial tear, Detachment of the retinal pigment epithelium, Uveitis, Iritis, Iridocyclitis, Vitritis, Cataract cortical, Cataract nuclear, Cataract subcapsular, Corneal erosion, Vision blurred, Injection site pain, Foreign body sensation in eyes, Lacrimation increased, Injection site haemorrhage, Conjunctival hyperaemia, Eyelid oedema, Ocular hyperaemia, Injection site irritation. **Rare** ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ): Corneal oedema, lenticular opacities, retinal degeneration, eyelid irritation. **Not known:** Scleritis (From post-marketing reporting). The following adverse reactions of Eylea 40 mg/ml are also considered expected with Eylea 114.3 mg/ml but have not been reported in the clinical studies with Eylea 114.3 mg/ml: abnormal sensation in eye, corneal epithelium defect, anterior chamber flare, endophthalmitis, blindness, traumatic cataract, hypopyon, severe anaphylactic/anaphylactoid reactions. **Description of selected adverse reactions:** Product-class-related adverse reactions: Arterial thromboembolic events (ATEs) are adverse reactions potentially related to systemic VEGF inhibition. There is a theoretical risk of ATEs, including stroke and myocardial infarction, following intravitreal use of VEGF inhibitors. A low incidence rate of ATEs was observed in the aflibercept clinical studies in patients with nAMD and DME. Across indications, no notable difference between the groups treated with Eylea 114.3 mg/ml and the comparator groups treated with Eylea 40 mg/ml were observed. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **Belgium:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.FAGG.be](http://www.FAGG.be), Afdeling Vigilantie, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be). **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance), **Netherlands:** Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/12/797/003-004 **METHOD OF SUPPLY:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 12/2024. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. | MA-EYL-BE-0154-5



# DISPONIBLE DÈS MAINTENANT EYLEA® 8mg en seringue préremplie OcuClick

Un intervalle de dosage allant jusqu'à 20 semaines est possible dans les cas de DMLAn et d'OMD<sup>1-5\*</sup>

PRIX EX-USINE DE EYLEA® 8mg	
Eylea 114,3 mg/ml solution injectable en Flacon	€ 860,63
Eylea 114,3 mg/ml solution injectable en seringue préremplie	€ 709,24



## Le OcuClick

Le profil de sécurité de l'EYLEA® 8mg est cohérent avec celui d'EYLEA® (2 mg) dans les cas de DMLAn et d'OMD<sup>1-5,a,\*</sup>



Scannez pour en savoir plus

\*EYLEA® 8mg est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLAn) et de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).<sup>1</sup>

### Posologie pour de DMLAn et d'OMD :<sup>1</sup>

La dose recommandée est de 8 mg d'aflibercept, correspondant à 0,07 ml (70 µl) de solution. La dose et la fréquence d'administration sont les mêmes pour les indications DMLAn et OMD.<sup>1</sup> À l'instauration du traitement EYLEA 8mg est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs. Ensuite les intervalles d'injection peuvent être étendus à q16 en fonction des résultats visuels et/ou anatomiques, puis à q20 (par exemple avec un régime T&E), tout en maintenant des résultats visuels et/ou anatomiques stables. Pour des informations complètes sur le dosage, voir le SmPC.<sup>1</sup>

**Références :** 1. EYLEA® 8mg (aflibercept 114,3 mg/mL solution injectable en seringue préremplie) Résumé des caractéristiques du produit (SmPC). [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) | 2. Lanzetta P, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR) : 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. The Lancet 2024;403:1141-1152 | 3. Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular edema (PHOTON) : 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. The Lancet 2024;403:1153-1163 | 4. Lanzetta P. Intravitreal aflibercept 8mg injection in patients with neovascular age-related macular degeneration : 60-week and 96-week results from the Phase 3 PULSAR trial. EURETINA. 5-8 octobre 2023. Amsterdam, Pays-Bas. Résumé + présentation orale. | 5. Wykoff CC. Aflibercept 8mg for diabetic macular edema: 96-week results from the Phase 2/3 PHOTON trial. EURETINA. 5-8 October 2023. Amsterdam, Pays-Bas. Résumé + présentation orale.

\*EYLEA® (2 mg) a été administré selon un schéma posologique fixe avec des intervalles d'injection q8 après 3 injections mensuelles initiales (doses de charge) dans le cas de DMLAn et après 5 injections mensuelles initiales (doses de charge) dans les cas d'OMD dans les études d'enregistrement PULSAR (DMLAn) et PHOTON (OMD), respectivement.

**Notes de bas de page:** q16, toutes les 16 semaines | q20, toutes les 20 semaines



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydraté) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. **Excipient à effet notoire** : Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Ryeqo est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer : dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ; dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Ryeqo doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose. **Posologie** : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. Perte de DMO et ostéopore : Un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 an de traitement. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéopore ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser un examen DXA avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Installation du traitement : Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Lors de l'installation du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les symptômes des fibromes utérins et ceux de l'endométriose régressent lorsque la ménopause débute. **Propriétés contraceptives de Ryeqo** : Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'installation du traitement, car l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début de Ryeqo. Après au moins un mois d'utilisation de Ryeqo, Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, avant d'arrêter le traitement, il convient de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement. **Quelques comprimés** : En cas d'oubli d'un comprimé, le comprimé oublié doit être pris dès que possible et le traitement poursuivi le jour suivant en prenant un comprimé à l'heure habituelle. En cas d'oubli d'au moins deux comprimés pendant des jours consécutifs, la protection contraceptive peut être réduite. Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les sujets âgés dans ces indications. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique. **Population pédiatrique** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement des symptômes

des fibromes utérins. curité et l'efficacité de chez les enfants âgés moins de 18 ans dans le traitement de l'endométriose n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéopore connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormono-dépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction

Présentation	Prix public	La sé-
RYEQO® 40 mg / 1 mg / 0,5 mg 84 comprimés pelliculés	246,88 €	Ryeqo d e le trai- triose trées.
		100% remboursé***

hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques** : Fréquent : Irritabilité. Diminution de la libido (inclut une diminution de la libido, une perte de libido et un trouble de la libido). **Affections du système nerveux** : Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections vasculaires** : Très fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Nausées. Peu fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Alopecie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angioedème. Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : Arthralgie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables

## RYEQO® : LA FORCE DE LA SIMPLICITÉ

Le seul\* antagoniste oral de la GnRH avec une thérapie de substitution<sup>§</sup> en Europe pour le traitement symptomatique de l'endométriose.<sup>1</sup>

### SOULAGEZ SES DOULEURS D'ENDOMÉTRIOSE



#### EFFICACE

Diminution des douleurs liées à l'endométriose<sup>2,3</sup>  
Amélioration de la qualité de vie<sup>4</sup>



#### PROFIL DE SÉCURITÉ FAVORABLE

Préservation de la densité minérale osseuse<sup>1,3</sup>



#### COMBINÉ

Antagoniste de la GnRH + add-back<sup>1</sup>  
Effet contraceptif<sup>\*\*1,5</sup>



#### SIMPLE

Prise orale d'un comprimé/ jour<sup>1</sup>

100% REMBOURSÉ\*\*\*



Montré en taille réelle

suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-004. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 01/2024.

\*Antagoniste de la GnRH + add-back en 1 comprimé.

\*\*L'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement.

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

§ Add-back therapy

GnRH: gonadotropin-releasing hormone.

1. Ryeqo® SmPC, dernière version approuvée. 2. Giudice LC et al. Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. 3. Becker CM et al. Hum Reprod. 2024 Mar 1;39(3):526-537.

4. Stewart EA et al. Am J Obstet Gynecol. 2023 Mar;228(3):320.e1-320.e11. 5. Duijkers IJM et al. Fertil Steril. 2025 Mar 19;S0015-0282(25)00159-1.

KEDP/DAFRS/JLU, date de création 08/2025.



GEDEON RICHTER

Health is our mission