

Semper

LUXEMBOURG

OPHTALMO

Lentilles de contact:
les bonnes manières !
La thérapie génique est là !

Stratégie d'isolement
et de quarantaine
pendant la durée
du déconfinement

COVID-19
Recherche Clinique & accès
aux médicaments prometteurs
Cahier central détachable de 12 pages



SONDAGE MEDIQUALITY



RECHERCHE
Microbiote et Parkinson

HISTOIRE
Le goître au Luxembourg

EVASION
France: coronavirus et tourisme

L'éthique médicale
durant le COVID-19

daflon[®] 500 MICRONISÉ
Fraction flavonoïque purifiée micronisée

180
COMPRIMÉS

The logo of Servier, featuring a stylized sunburst or starburst design above the word 'SERVIER'.

Version abrégée du Résumé des Caractéristiques du Produit (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 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Givlaari 189 mg/mL, solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque mL de solution contient du givosiran sodique équivalent à 189 mg de givosiran. Chaque flacon contient 189 mg de givosiran. **Excipients à effet notoire** Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7,0 ; osmolarité : 275 – 295 mOsm/kg). **Indications thérapeutiques** Givlaari est indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. **Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie. **Posologie** La dose recommandée de Givlaari est de 2,5 mg/kg une fois par mois, administrée par injection sous-cutanée. La posologie est calculée d'après le poids corporel réel du patient. La dose (en mg) et le volume (en mL) administrés au patient doivent être calculés comme suit : Poids corporel du patient (kg) x dose (2,5 mg/kg) = quantité totale (mg) du médicament à administrer. Quantité totale (mg) divisée par la concentration du flacon (189 mg/mL) = volume total du médicament (mL) à injecter. **Oubli de dose** En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise à intervalles mensuels après l'administration de la dose oubliée. **Modification de la dose en cas d'effets indésirables** Chez les patients présentant des élévations des transaminases cliniquement significatives, chez lesquels une amélioration des taux de transaminases a été observée suite à l'interruption de l'administration, le traitement pourra être repris à la dose de 1,25 mg/kg une fois par mois (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). **Populations particulières Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de > 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine $\leq 1 \times$ la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] $> 1 \times$ LSN, ou bilirubine $> 1 \times$ LSN à $1,5 \times$ LSN). Givlaari n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.4 du RCP). **Insuffisants rénaux** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 15 à < 90 mL/min/1,73 m²). Givlaari n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou sous dialyse (voir rubrique 4.4 du RCP). **Population pédiatrique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans (voir rubrique 5.2 du RCP). **La sécurité et l'efficacité de Givlaari chez les enfants âgés de < 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration** Voie sous-cutanée uniquement. Ce médicament est fourni sous forme de solution prête à l'emploi dans un flacon à usage unique. Le volume requis de Givlaari doit être calculé d'après la dose recommandée en fonction du poids. Le volume maximal acceptable pour une injection unique est de 1,5 mL. Si la dose est supérieure à 1 mL, plusieurs flacons seront nécessaires. Les doses nécessitant plus de 1,5 mL doivent être administrées par injections multiples (dose mensuelle totale répartie à volume égal entre les seringues, chaque injection contenant à peu près le même volume) afin de minimiser la gêne potentielle au niveau du site d'injection due au volume d'injection. Ce médicament doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen ; les autres sites d'injection possibles sont la cuisse ou le haut du bras. Pour les injections ou les doses suivantes, il est recommandé de changer de site d'injection. Ce médicament ne doit pas être administré dans les tissus cicatriciels ou les zones rouges, enflammées ou enflées. **Contre-indications** Hypersensibilité sévère (par ex., anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Patients atteints de sous-types de PHA autres que la porphyrie aiguë intermittente (PAI) Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées chez les patients atteints de sous-types de PHA autres que la PAI (coproporphyrine héréditaire (CH), porphyrie variegata (PV) et porphyrie par déficit en ALA déshydratase (PDA)) (voir rubrique 5.1 du RCP). Cela doit être pris en considération lors de l'évaluation individuelle du bénéfice-risque chez ces sous-types rares **Réaction anaphylactique** Au cours des études cliniques, l'anaphylaxie est survenue chez un patient ayant des antécédents d'asthme allergique et d'atopie (voir rubrique 4.8 du RCP). Les signes et les symptômes de l'anaphylaxie doivent être surveillés. En cas d'anaphylaxie, l'administration de ce médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré. **Élévations des transaminases** Des élévations des transaminases ont été observées chez des patients traités par givosiran. Des élévations des transaminases sont principalement survenues entre 3 et 5 mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8 du RCP). Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration du traitement. Ces tests doivent être répétés tous les mois au cours des 6 premiers mois de traitement et selon les indications cliniques par la suite. L'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé pour les élévations des transaminases cliniquement significatives. En cas d'amélioration ultérieure des taux de transaminases, une reprise à une dose de 1,25 mg/kg peut être envisagée après une interruption de traitement (voir rubrique 4.2 du RCP). Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées avec la dose plus faible, en particulier chez les patients ayant déjà présenté des élévations des transaminases. Il n'existe pas de données sur l'augmentation séquentielle de la dose de 1,25 mg/kg à la dose de 2,5 mg/kg après une interruption de traitement du fait d'élévations des transaminases (voir rubrique 4.8 du RCP). **Effets sur la fonction rénale** Des augmentations des taux de créatinine sérique et des diminutions du DFGe ont été rapportées au cours du traitement par givosiran. Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, l'augmentation médiane de la créatinine a été de 6,5 μ mol/L (0,07 mg/dL) au mois 3 et s'est résolue ou s'est stabilisée au mois 6 avec un traitement mensuel maintenu par givosiran à 2,5 mg/kg. Une progression de l'insuffisance rénale a été observée chez certains patients atteints d'une maladie rénale pré-existante. Une surveillance attentive de la fonction rénale pendant le traitement est nécessaire dans ces cas-là. **Excipients** Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ». **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par givosiran sont les réactions au site d'injection (RSI, 36 %), les nausées (32,4 %) et la fatigue (22,5 %). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été une élévation des transaminases (0,9 %) et une réaction anaphylactique (0,9 %). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables sont présentés par fréquence selon la terminologie privilégiée MedDRA dans la classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) **Affections du système immunitaire** : Peu fréquent : Réaction anaphylactique ; Fréquent : Hypersensibilité ; **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent Nausées ; **Affections hépatobiliaires** : Très fréquent : Élévations des transaminases ; **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très fréquent : Rash¹ ; **Affections du rein et des voies urinaires** : Très fréquent : Diminution du débit de filtration glomérulaire² ; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : Réactions au site d'injection ; Très fréquent : Fatigue ; ¹ Inclut prurit, eczéma, érythème, rash, rash prurigineux, urticaire. ² Inclut créatinine sanguine augmentée, débit de filtration glomérulaire diminué, insuffisance rénale chronique (diminution du DFGe), insuffisance rénale. **Description des effets indésirables sélectionnés** **Tests de la fonction hépatique** Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, 7 patients (14,6 %) traités par givosiran et un patient (2,2 %) sous placebo ont présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) à plus de 3 fois supérieure à la LSN. Chez 5 patients traités par givosiran, les élévations des transaminases se sont résolues avec la posologie en cours de 2,5 mg/kg. Conformément au protocole, un patient (atteint de porphyrie variegata) présentant un taux d'ALT plus de 8 fois supérieur à la LSN a arrêté le traitement et un patient présentant un taux d'ALT plus de 5 fois supérieur à la LSN a interrompu le traitement et a repris l'administration à la dose de 1,25 mg/kg. Les élévations de l'ALT chez ces deux patients se sont résolues. **Réactions au site d'injection** Au cours des études cliniques contrôlées contre placebo et en ouvert, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36 % des patients, ont généralement été de sévérité légère à modérée, la plupart transitoires et résolues sans traitement. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont inclus érythème, douleur et prurit. Des réactions au site d'injection sont survenues dans 7,8 % des injections et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Trois patients (2,7 %) ont présenté des réactions « de rappel », transitoires et uniques d'érythème à un site d'injection précédant suite à l'administration ultérieure d'une dose. **Immunogénicité** Au cours des études cliniques contrôlée contre placebo et en ouvert, 1 des 111 patients présentant une PHA (0,9 %) a développé des anticorps anti-médicaments (AAM) au cours du traitement par givosiran. Les titres d'AAM ont été faibles et transitoires, sans aucune preuve d'impact sur les profils d'efficacité clinique, de sécurité, pharmacocinétique ou pharmacodynamique du traitement. **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 : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Alnylam Netherlands B.V. Strawinskylaan 3051, 1077 ZX Amsterdam, Pays-Bas **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/20/1428/001 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03/2020 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **DÉLIVRANCE**: Sur prescription médicale



GIVLAARI (givosiran), le premier traitement de la porphyrie hépatique aiguë est désormais disponible au Luxembourg

Givlaari a été approuvé par l'EMA le 2 mars 2020 avec comme indication le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. La porphyrie hépatique aiguë (PHA) est une maladie génétique rare dans laquelle les patients manquent de certaines enzymes nécessaires à la production d'hème, une structure de base de l'hémoglobine qui se lie à l'oxygène. Elle se caractérise par une accumulation d'ALA et de PBG dans l'organisme à des niveaux toxiques.

Cela peut provoquer des crises avec des douleurs abdominales sévères, des nausées et des troubles du système nerveux, tels que des convulsions, une dépression et de l'anxiété. La PHA peut être mortelle en raison de la possibilité de paralysie lors d'attaques. Au moment de la désignation du Givlaari comme médicament orphelin, la porphyrie hépatique aiguë affectait environ 0,1 personne sur 10 000 dans l'UE, ce qui en fait une maladie rare.

Le nouveau principe actif givosiran est constitué d'un court brin synthétique de matériel génétique appelé «petit ARN interférent» qui a été conçu pour interférer avec un ARN messager spécifique, empêchant ainsi la

production de l'acide aminolévulinique synthase ALAS1 impliqué dans la première étape de la fabrication de l'hème. En bloquant cette étape de la production de l'hème chez les patients atteints de PHA, le givosiran devrait empêcher les prochaines étapes qui produisent des substances toxiques qui s'accumulent dans le corps et provoquent les symptômes de la maladie.

L'efficacité et l'innocuité de Givlaari ont été démontrées dans une étude clinique de phase III qui a recruté 94 patients atteints de PHA qui ont subi au moins deux crises au cours des six derniers mois. Les données de l'étude ont montré que le traitement a entraîné une diminution significative des crises annuelles, moins de douleur et une meilleure qualité de vie.

GIVLAARI est le premier traitement approuvé qui permet d'améliorer ou prévenir les symptômes chroniques ressentis par de nombreux patients atteints de PHA et permet aussi de réduire le risque d'attaques.

Pour plus d'informations veuillez nous contacter à info@alnylam.lu



Givlaari est indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Cela permettra d'identifier rapidement les nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effets indésirables via les systèmes nationaux de notification en contactant la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Luxembourg. Site internet: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

ALAS1 : ALA-synthase 1 – ALA : acide aminolévulinique – PBG : porphobilinogène – ARN : acide ribonucléique

© Développé et financé par Alnylam Pharmaceuticals. Tous droits réservés Alnylam Netherlands BV, Amsterdam.
Information Médicale : medinfo@alnylam.com

Pour une information complète, consultez la Version abrégée du Résumé des Caractéristiques du Produit
Références: Résumé des Caractéristiques du Produit de GIVLAARI[®] - Mars 2020. Givlaari EPAR, website: [/www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf). ASI-LUX-00010 version Avril 2020



Alnylam dirige la traduction de l'interférence ARN (ARNi) en une toute nouvelle classe de médicaments innovants susceptibles de transformer la vie des personnes atteintes de maladies génétiques, cardio-métaboliques, hépatiques infectieuses et du système nerveux central (SNC) / oculaires rares.

Tresiba® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Composition:** One pre-filled pen contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form:** Solution for injection (FlexTouch®). Clear, colourless, neutral solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** POSOLOGY: This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be

necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths (in some countries). For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL (not available in Luxembourg) a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: Patients with type 2 diabetes mellitus: The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. Patients with type 1 diabetes mellitus: Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. Patients with type 2 diabetes mellitus: For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). Patients with type 1 diabetes mellitus: For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. **SPECIAL POPULATIONS: Elderly (≥65 years old):** Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Renal and hepatic impairment:** Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **METHOD OF ADMINISTRATION:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as

it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. Tresiba 100 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 100 units/mL pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. *Very common:* hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). *Common:* injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). *Uncommon:* lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipodystrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. *Rare:* hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. **Paediatric population:** Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. **Other special populations:** Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. **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 Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/004 (5 prefilled pen). **Date of revision of the text:** 11/2018. *Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark*

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION¹

GET HbA_{1c} DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

- Successful reduction in HbA_{1c}^{2,3}
- Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U100⁴
- Flexible dosing time from day-to-day when needed^{5*}

For patients with T1DM and T2DM

8.5%

74%

7.0%



LU19TSM00001 – January 2020

the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. **SPECIAL POPULATIONS: Elderly (≥65 years old):** Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Renal and hepatic impairment:** Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **METHOD OF ADMINISTRATION:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as

1. Tresiba® (summary of product characteristics). 2. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. 3. Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate hypo rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively). 4. Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of insulin degludec vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.

T1DM: type 1 diabetes mellitus; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

Edito

Merci...

Lorsque, comme médecin, on a choisi la voie de la presse et de l'édition, un message tel que celui que nous a adressé une consœur après la lecture de notre dernier numéro fait chaud au cœur. J'en reproduis ici quelques lignes...

«Chère équipe de Semper Luxembourg,

La lecture de votre numéro du mois d'avril a été réellement réconfortante en cette période de pandémie. C'est un moment pour prendre soin de soi et de ses connaissances. C'est agréable après avoir pris soin de mes patients et de ma famille, qu'on prenne soin de moi !

Merci de poursuivre votre travail malgré les conditions que j'imagine difficiles.»

Merci à vous, chère consœur, et merci également à tous ceux qui nous ont témoigné une gratitude dont nous ne mesurons pas l'ampleur. Dans la profession, bien sûr, mais aussi chez tous ceux qui voient le travail accompli par les soignants. Merci aux délégués médicaux, merci à nos confrères de la presse luxembourgeoise ou belge qui nous ont donné la parole, et merci aussi aux décideurs de la santé qui ont conservé, depuis le début du confinement, une véritable ligne ouverte avec l'équipe de *Semper Luxembourg*.

Grâce à vous, et pour vous, nous poursuivons notre effort d'information, avec dans ce numéro un cahier central détachable que nous vous proposons en partenariat avec la Direction de la Santé, sur les médicaments prometteurs dans le COVID-19.

Nous vous souhaitons une bonne lecture, et restons plus que jamais engagés aux côtés du corps médical luxembourgeois au seuil de la nouvelle phase qui s'ouvre dans l'organisation des soins.

Dr Eric Mertens



Letz be healthy à disposition de vos patients, dans votre salle d'attente?

Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?
Un service offert gratuitement au corps médical,
sur simple mail à: info@connexims.lu



Sommaire

8

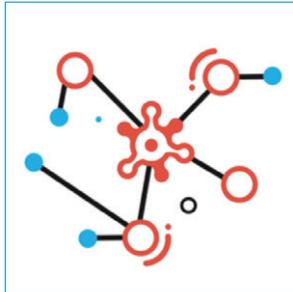


FLASH

Place de OFEV® dans la sclérodémie systémique

Vaccinations: une campagne d'information nécessaire

10



COVID-19

Nouvelle stratégie d'isolement et de quarantaine pendant la durée du déconfinement

13



SONDAGE MEDICALITY

Sondage: l'éthique médicale durant le Covid-19

16



RECHERCHE

Quand le microbiote intestinal s'immisce dans la maladie de Parkinson - Le projet IMMUNO-PD

21



OPHTALMO

Lentilles de contact: les bonnes manières !

La thérapie génique est là !

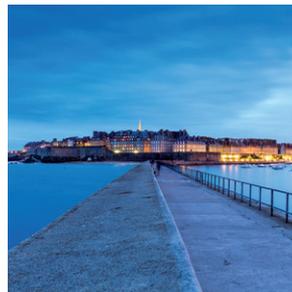
26



HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Le goût au Luxembourg

34



EVASION

Sortie de crise: la France ouvrira-t-elle ses frontières aux touristes ?

36



SORTIES

38

CARTOON

COVID-19
Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs
Cahier central détachable de 12 pages



Abonnez-vous à notre page **Facebook**
@SemperGDL

Medi Quality Medscape
Retrouvez sur www.mediquality.lu
- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

Place de OFEV® dans la sclérodémie systémique

OFEV® est le premier et le seul traitement approuvé pour la pneumopathie interstitielle associée à une sclérodémie systémique (System Sclerosis-Interstitial Lung Disease, SSc-ILD).¹

La sclérodémie systémique (SSc), également connue sous le nom de sclérose, est une maladie auto-immune rare et incurable qui affecte le tissu conjonctif. Elle peut provoquer des cicatrices cutanées (fibrose), ainsi que des complications mortelles sur des organes importants tels que les poumons, le cœur et le tube digestif.²

Bien que certaines manifestations cardinales, telles que le phénomène de Raynaud et reflux gastro-œsophagien soient souvent présents au début de la maladie, les premiers signes cliniques de la sclérose systémique peuvent varier. Certains patients présentent une maladie cutanée inflammatoire, des doigts gonflés et enflés, une in-

flammation musculo-squelettique ou constitutionnelle et des manifestations telles que la fatigue.²

Lorsque la SSc affecte les poumons, elle peut provoquer une ILD, connue sous le nom de SSc-ILD.² Environ 25% des patients développent une affection pulmonaire importante dans les trois ans suivant le diagnostic.⁴ Il s'agit d'une cause majeure de décès chez les personnes atteintes de SSc et elle représente environ un tiers des décès.⁵

Que peut-on attendre d'OFEV® ?

Dans l'essai SENSICIS®, le plus grand essai randomisé contrôlé par placebo



Figure 1: le phénomène de Raynaud (reprinted from Saketkoo et al.)³

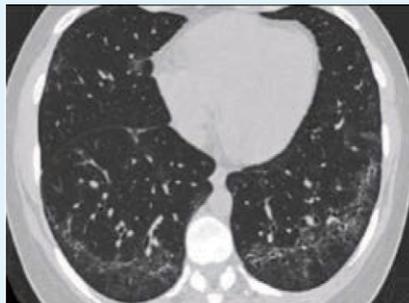


Figure 2: L'image montre un modèle NSIP, commun dans la SSc-ILD⁶

mené chez des patients atteints de SSc-ILD, OFEV® a démontré une réduction de 44 % du taux de déclin de la fonction pulmonaire mesuré dans la CVF évaluée sur 52 semaines.²

OFEV® (nintédanib) 100 mg/150 mg est actuellement indiqué et remboursé pour le traitement des patients atteints de SSc-ILD au Grand-Duché de Luxembourg.

Que faire lorsque l'on détecte un patient atteint de SSc-ILD ?

Si vous soupçonnez une SSc-ILD, il est recommandé de procéder à une évaluation régulière (TDM-HR) des poumons pour détecter les signes de fibrose pulmonaire. ■

Références:

1. Résumé des caractéristiques du produit OFEV®.
2. Distler O. et al. N Engl J Med 2019; 380:2518-2528
3. Saketkoo et al, Am J Med Sci. 2014 January; 347(1)
4. McNearney TA, et al. Arthritis Rheum. 2007;57(2):318-326.
5. Tyndall AJ, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1809-15.
6. Cottin V et al. Respir Res. 2019;20(1):13

CVF = Capacité Vitale Forcée | NSIP = Non-specific interstitial pneumonia

Source:

Communiqué des laboratoires Boehringer Ingelheim

PC-BE-101061 Avril 2020

Parce que souvent les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas...

...la nature nous offre CITREX



CITREX

Complément alimentaire à base d'extrait de *Citrus limon L. Osbeck* (Bergamote), d'extrait de *Citrus sinensis var Osbeck* (Orange sanguine), de vitamines B6 et B12 et de chrome.

Vous souhaitez des informations sur Citrex?
Vous souhaitez recevoir des échantillons?
Envoyez un simple mail à info@awt.lu

Disponible en pharmacie.
Distribué par AWT Luxembourg.
info@awt.lu



Vaccinations: une campagne d'information nécessaire

À l'occasion de la Semaine européenne de la vaccination, le ministère de la Santé a mené une campagne d'information afin de souligner l'importance d'adhérer au calendrier des vaccinations, même en période de Covid-19. C'est le moment d'insister auprès des parents.

La peur de contracter le Covid-19 a amené de nombreux parents à renoncer aux visites de contrôle chez le pédiatre et à repousser l'échéance des vaccinations recommandées pour leurs enfants.

La vaccination en période de pandémie de Covid-19

La pandémie actuelle de Covid-19 ne doit pas faire oublier que d'autres maladies contagieuses dangereuses, voire mortelles, sont encore en circulation. «Si la couverture vaccinale n'est pas assurée dans sa continuité, cela pourrait conduire, dans les mois à venir, à la recrudescence de maladies, bien contrôlées jusqu'ici sur le territoire, comme la rougeole, la coqueluche ou certaines formes de méningite», a rappelé le Dr Françoise Berthet, directeur adjoint à la Direction de la santé et secrétaire du Conseil supérieur des maladies infectieuses. Rappelons qu'en 2019, le virus de la

rougeole a causé une épidémie locale au Luxembourg, touchant 21 personnes âgées de 8 à 48 ans, dont 3 ont nécessité une hospitalisation. Une grande majorité de ces personnes n'étaient pas vaccinées ou incomplètement vaccinées contre la rougeole. Dans le contexte actuel, la vaccination constitue un geste essentiel pour éviter d'ajouter un risque infectieux supplémentaire au Covid-19.

Vaccination du nourrisson et du jeune enfant: essentielle

Une protection précoce est indispensable pour réduire le risque d'acquies une infection évitable dès que possible, et elle est particulièrement importante pour la coqueluche, qui peut être mortelle chez le nourrisson, et pour certaines maladies invasives bactériennes, comme la méningite. Il n'y a donc aucun intérêt à repousser l'échéance des vaccinations recommandées!



La vaccination de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte

Pour les vaccinations qui nécessitent des rappels ultérieurs, chez l'enfant (à l'âge de 5 à 6 ans), chez l'adolescent et chez l'adulte (tous les 10 ans), le respect des échéances est important pour le maintien de l'immunité, mais moins critique que chez le nourrisson. Quant à la prévention des infections à papillomavirus humain (HPV), la vaccination est recommandée aux filles et garçons âgés de 9 à 13 ans. L'échéance de ces vaccins n'est pas critique et un report du rendez-vous vaccinal après la période de crise liée au Covid-19 peut être justifié.

Vaccination des sujets âgés ou à risque

Par contre, la protection des sujets âgés ou à risque reste recommandée sans délai, même en période pandémique, afin de protéger ces personnes vulnérables au Covid-19 d'un autre risque infectieux (par exemple: la pneumonie à pneumocoque). ■

A retenir:

En période de confinement et de pandémie Covid-19, le calendrier des vaccinations recommandées doit être respecté pour les nourrissons et enfants de moins de 2 ans, ainsi que pour les personnes âgées ou à risque. Entre 2 ans et 65 ans, les vaccinations de routine de la population générale peuvent être reportées, sauf indication contraire.





LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé

Direction de la santé

Luxembourg, le 28 avril 2020

Lettre-circulaire aux médecins

Nouvelle stratégie d'isolement et de quarantaine pendant la durée du déconfinement

Chère consœur, cher confrère,

Le déconfinement décidé par le Gouvernement, même s'il se fera progressivement et prudemment, nous oblige à adapter à nouveau notre stratégie de prise en charge des personnes infectées par COVID-19, ainsi que de leurs contacts intimes et étroits. En ligne avec les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), les éléments clés de notre stratégie de prise en charge des patients seront :

- L'identification et l'isolement rapide et exhaustif de tout patient infecté
- L'identification et la mise en quarantaine des personnes contacts
- L'identification de clusters d'infections dans la population et dépistage large de ces clusters

Afin de simplifier notre approche et de s'aligner avec les recommandations internationales nous distinguons à partir de maintenant deux catégories à risque :

1. Exposition à haut risque

Une exposition à haut risque se définit comme :

- a) Une personne ayant eu un contact face-à-face, pendant plus de 15 minutes et à moins de deux mètres avec un cas de COVID-19, sans port correct de masque
- b) Une personne ayant eu un contact physique direct avec un cas de COVID-19 (p.ex. serrer la main)
- c) Une personne ayant eu un contact direct non protégé avec des sécrétions infectieuses d'un cas de COVID-19 (ex. postillons ...)
- d) Une personne se trouvant dans un environnement fermé (domicile, salle de classe, salle de réunion, salle d'attente, etc.) avec un cas de COVID-19 pendant plus de 15 minutes, sans port correct de masque et n'ayant pas respecté une distance physique minimale de 2 mètres



- e) Dans un avion, une personne assise dans un rayon de deux sièges (dans n'importe quelle direction) du cas COVID-19, des compagnons de voyage ou des personnes prodiguant des soins, et des membres d'équipage servant dans la section de l'avion où le cas était assis, sans port de masque ou sans respect des gestes barrière
- f) Un professionnel de la santé ou une autre personne fournissant des soins directs pour un cas de COVID-19, ou des employés de laboratoire manipulant des échantillons de COVID-19, sans protection individuelle recommandée ou avec protection défectueuse

2. Exposition à faible risque

Une exposition à faible risque se définit comme :

- a) Une personne ayant eu un contact face-à-face, à moins de deux mètres avec un cas de COVID-19, pendant moins de 15 minutes (avec ou sans masque) et ou pendant plus de 15 minutes avec port correct de masque
- b) Une personne se trouvant dans un environnement fermé avec un cas de COVID-19 pendant moins de 15 minutes (avec ou sans masque), ou plus de 15 minutes avec port de masque
- c) Une personne voyageant avec un cas de COVID-19 quel que soit le moyen de transport, à l'exception de l'avion selon les modalités décrites ci-dessus, ou selon les modalités décrites ci-dessus avec port de masque et respect des consignes de barrière
- d) Un professionnel de santé ou une autre personne fournissant des soins directs pour un cas de COVID-19, ou des employés de laboratoire manipulant des échantillons de COVID-19, avec protection individuelle adaptée

Les mesures de santé publique suivantes seront d'application à partir de maintenant :

1. **En cas d'infection COVID-19 confirmée** : Toute personne avec une nouvelle infection COVID-19 sera contactée par l'inspection sanitaire afin de réaliser un relevé de ses contacts pendant la période de contagiosité probable. L'isolement du patient est imposé, pour une durée minimale de 14 jours ; cet isolement est prolongé, le cas échéant, jusqu'à 48 heures après la disparition des symptômes. Le patient recevra par courrier une « ordonnance d'isolement » qui lui servira également au besoin de certificat d'arrêt de maladie, des masques chirurgicaux et une solution hydroalcoolique ainsi que des instructions écrites pour la réalisation pratique de l'isolement. Le patient sera contacté par téléphone par l'inspection sanitaire également aux jours 3, 7 et 14. Parallèlement, la personne pourra opter pour un suivi journalier par une application digitale (MAELA). L'inspection sanitaire pourra ainsi suivre l'évolution de certains paramètres cliniques de manière régulière. Le suivi de l'inspection sanitaire a principalement un objectif de santé publique et l'inspection sanitaire ne procédera pas à des interventions thérapeutiques, hors du cadre de ses missions légales. Un suivi médical par un médecin traitant pourra donc être également indiqué, selon la situation clinique du patient. **Un contrôle virologique n'est pas demandé pour lever l'isolement après 14 jours.** Des conditions

spéciales de levée d'isolement peuvent s'appliquer pour les professionnels du secteur de la santé et des soins ou les résidents de structures hébergeant des personnes vulnérables (cfr. Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses en date du 23 avril 2020).

2. **Pour les contacts à haut risque** : ces personnes seront contactées par téléphone par l'inspection sanitaire afin de mettre en place une quarantaine de 7 jours, avec réalisation d'un test de dépistage à la recherche de l'infection COVID-19 à partir du 5^e jour. Pour ce test une ordonnance médicale sera envoyée à la personne et elle pourra contacter le laboratoire de son choix pour la réalisation du prélèvement. En cas de négativité du test, la quarantaine sera levée à la fin du 7^e jour. La personne continuera une autosurveillance pendant 7 jours supplémentaires et portera un masque pendant cette période lorsqu'elle sera en contact avec d'autres personnes. Au besoin, un certificat d'arrêt de travail sera délivré par l'inspection sanitaire pour la première semaine de quarantaine. Une reprise des activités sera possible dès le 8^e jour. En cas de refus de se soumettre à un test au 5^e jour, la durée totale de quarantaine sera de quatorze jours. Si la personne présente des symptômes évocateurs d'une infection COVID-19 à n'importe quel moment, elle devra passer en isolement et un test à la recherche du virus sera immédiatement réalisé. Les contacts à haut risque dans les communautés de personnes vulnérables sont soumis d'emblée à une quarantaine de 14 jours.
3. **Pour les contacts à faible risque** : pour ces personnes une simple autosurveillance pendant 14 jours est recommandée : prendre sa température corporelle deux fois par jour et noter d'éventuels autres symptômes. En cas de symptômes compatibles avec une infection COVID-19, un test à la recherche du virus sera immédiatement réalisé.
4. **Pour les personnes sans risque connu** : comme par le passé, la recommandation reste de tester immédiatement toute personne présentant des symptômes évocateurs d'infection COVID-19. Par précaution, la personne testée se mettra en auto-isolement le temps de recevoir le résultat de son test.

En cas de questions, merci de vous adresser à l'inspection sanitaire au 247-85650.

Veuillez agréer, chère consœur, cher confrère, l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Le Directeur de la santé

Dr. Jean-Claude SCHMIT

Votre avis nous intéresse !

SONDAGE : l'éthique médicale durant le Covid-19



SONDAGE:

l'éthique médicale durant le Covid-19

Urgence sanitaire, incertitudes thérapeutiques, pénurie de matériel, de médicaments et de soignants... les médecins sont aujourd'hui confrontés à une crise sans précédent qui bouleverse non seulement la pratique mais aussi l'éthique médicale. Pour mieux comprendre les conséquences de la pandémie de Covid-19 sur les décisions éthiques, Medscape réalise actuellement dans plusieurs pays une enquête. Nous invitons les médecins luxembourgeois à y répondre en ligne sur www.mediquality.lu

Vos commentaires et vos réponses à ce court questionnaire resteront confidentiels et feront l'objet d'une analyse publiée prochainement sur

Medscape/MediQuality, et nous y reviendrons évidemment dans *Semper Luxembourg*, pour comparer les résultats dans les différents pays.

COVID-19



Recherche Clinique
& accès aux
médicaments
prometteurs

Cahier central détachable
de 12 pages édité en
partenariat avec le
Ministère de la Santé.

Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca 

Votre avis nous intéresse !

SONDAGE : l'éthique médicale durant le Covid-19



Voici les questions auxquelles vous pourrez répondre en ligne :

- **Avez-vous dispensé des soins de première ligne à des patients atteints de Covid-19 ?**
 - **Avez-vous été en contact direct avec des patients atteints de Covid-19 sans équipement de protection adéquate ?**
 - **Estimez-vous que les soignants non spécialisés ou retraités, les étudiants en médecine et toutes autres personnes nouvellement impliquées dans la prise en charge des patients Covid-19 ont reçu une formation adéquate ?**
 - **Si vous étiez à la retraite ou n'exerciez plus pour d'autres raisons, et que vous avez de**
- nouveau pratiqué la médecine pour participer à la lutte contre la pandémie de Covid-19, envisagez-vous de continuer à exercer après la fin des mesures d'urgence ?*
- **Êtes-vous d'accord pour que le processus d'autorisation des médicaments et des vaccins contre le Covid-19 se fasse de façon accélérée, malgré les risques potentiels ?**
 - **Avez-vous prescrit des médicaments sans autorisation de mise sur le marché spécifique pour des patients atteints de Covid-19 ?**
 - **Avez-vous prescrit des médicaments sans autorisation de mise sur le marché spécifique pour vous ou vos proches ?**
- **Avez-vous pris un congé maladie alors que vous n'étiez pas malade ou n'aviez pas besoin de vous isoler, pour éviter d'entrer en contact avec des patients Covid-19 ?**
 - **Avez-vous été confronté à des problèmes éthiques spécifiques lors de votre pratique au cours de l'épidémie de Covid-19 ?**

Merci de votre participation ! ■



Si vous n'êtes pas encore inscrits sur www.mediquality.lu, c'est le moment de le faire, d'autant que vous pourrez aussi y trouver l'agenda des réunions au Grand-Duché et des réunions internationales, tenu à jour par l'équipe de *Semper Luxembourg*.

▼ Le 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: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Posologie et mode d'administration: Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. **Posologie:** La dose recommandée de Tremfya 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. **Personnes âgées (≥ 65 ans):** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir 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 encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'« Instructions d'utilisation ».

Contre-indications: Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active; voir rcp). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/10 000), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes; **Fréquence:** Effet indésirable. Infections et infestations: **Très fréquent:** Infections des voies respiratoires supérieures; **Fréquent:** Gastro-entérite; **Fréquent:** Infections à Herpes simplex; **Fréquent:** Dermatophytoses. Affections du système immunitaire: **Peu fréquent:** Hypersensibilité. Affections du système nerveux: **Fréquent:** Céphalée. Affections gastro-intestinales: **Fréquent:** Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent:** Urticaire; **Peu fréquent:** Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent:** Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Fréquent:** Erythème au site d'injection; **Peu fréquent:** Douleur au site d'injection. **Description de certains effets indésirables:** Gastro-entérite: Pendant la période contrôlée versus

placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya 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 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. **Immunogénicité:** L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études postales de phase II et de phase III, moins de 6 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses postales de phase III, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax: (+33) 3 83 65 61 33, E-mail: crpv@chru-nancy.fr **Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél: (+352) 2478 5592, Fax: (+352) 2479 5615, E-mail: pharmacovigilance@rms.etat.lu. Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/dlv-pharmaciemedicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001; 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002; 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003; 2 stylos préremplis; EU/1/17/1234/004; 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR****

Tremfya	PP 3% TVA incl.
100 mg - 1 seringue préremplie	
100 mg - 1 stylo prérempli	€ 2.114,09

LIFE CHANGES

You don't prescribe a treatment, you prescribe self-esteem



Tremfya: traitement pour les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui sont éligibles à un traitement systémique.

NOUVEAU

One-Press

UN STYLO PRÉREMPLI
SIMPLE D'UTILISATION
POUR LES PATIENTS



Tremfya® | One-Press

Tremfya®
(guselkumab)



DU TEXTE: 06/12/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

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

1. RCP Tremfya.

Téléphone : 800 29 504 • E-mail : janssen@jacbe.jnj.com • Internet : www.janssen.com/belgium

Quand le microbiote intestinal s'immisce dans la maladie de Parkinson – Le projet IMMUNO-PD

Le microbiote intestinal, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes du tractus digestif humain, est associé au bon fonctionnement d'une variété de processus biologiques humains, de la digestion jusqu'à la régulation du système immunitaire. La découverte de son rôle dans la régulation du système nerveux prend de plus en plus d'importance, notamment dans le développement de la maladie de Parkinson.

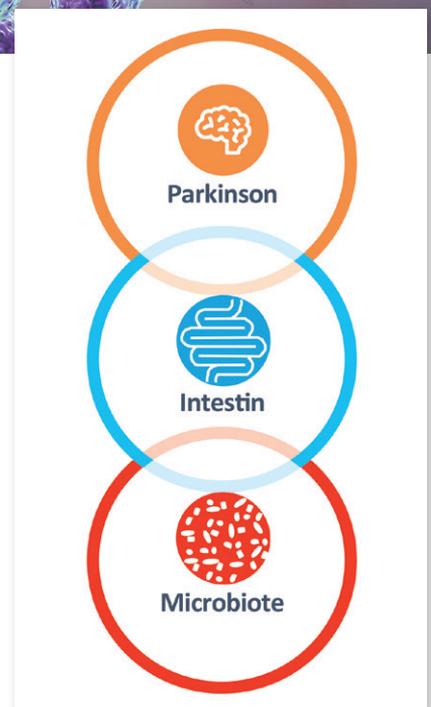
Dans ce contexte, le projet IMMUNO-PD a été lancé par un consortium d'acteurs luxembourgeois et internationaux du domaine clinique et de la recherche, afin de mieux caractériser le rôle fonctionnel du microbiote intestinal dans cette maladie neuro-dégénérative.

Le microbiote intestinal humain

Le microbiote humain ne représente pas moins de 1014 micro-organismes, principalement des bactéries, des Fungi, des archées et virus, appartenant à une grande diversité d'espèces, de l'ordre de 500 à 1000 espèces. L'être humain héberge ces micro-organismes sur toutes les surfaces du corps

en contact avec l'environnement: au niveau de la peau (microbiote cutané), dans la bouche (microbiote bucco-dentaire), dans les organes génitaux (microbiote vaginal) et dans l'intestin (microbiote intestinal, auparavant appelé flore intestinale).

Le microbiote intestinal est présent tout le long du tube digestif mais c'est dans le côlon que les micro-organismes, en particulier des bactéries, sont les plus abondants. Il est majoritairement constitué d'espèces anaérobies strictes appartenant pour la plupart d'entre elles aux embranchements des *Bacteroidetes*, des *Firmicutes* et des *Actinobacteria*. Les variations inter-individuelles dans la composition du microbiote intestinal



sont liées principalement à l'alimentation, à la prise de médicaments ou encore aux facteurs environnementaux.

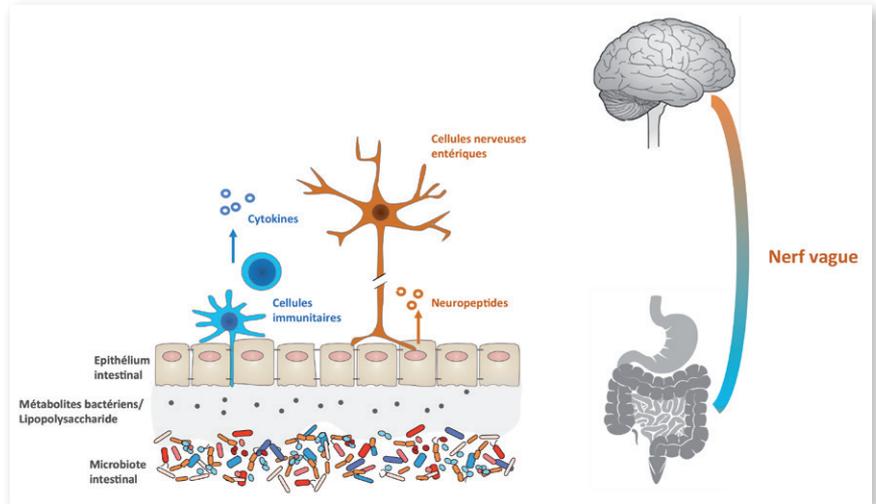
Les micro-organismes interagissent avec l'intestin et au-delà avec l'ensemble de notre organisme, assurant certaines fonctions physiologiques essentielles pour l'être humain. Ainsi, la présence d'une communauté microbienne équilibrée dans l'intestin

contribue à l'homéostasie locale, à la régulation du système immunitaire, du métabolisme ou encore du système nerveux.

Interaction entre le cerveau et le microbiote intestinal

Les interactions entre le cerveau et le microbiote intestinal reposent sur la circulation de molécules produites par ce dernier. Il peut s'agir de molécules issues de la paroi des cellules bactériennes, comme le lipopolysaccharide (LPS), ou bien de métabolites produits en grande quantité par les micro-organismes intestinaux, tels que les acides gras à courte chaîne. Ces molécules exercent une action sur le cerveau à travers deux voies principales, celle du système nerveux et celle de l'immunité, qui font intervenir différentes cellules médiatrices de la muqueuse intestinale.

- La voie nerveuse: elle relie l'intestin et le cerveau via le nerf vague. En réponse aux signaux du microbiote, les cellules épithéliales de l'intestin, qui sont en contact étroit avec les cellules nerveuses entériques, sécrètent différentes molécules, en particulier des neuropeptides. Ces derniers induisent la production de neurotransmetteurs par le système nerveux entérique. Les informations sont ensuite transmises au cerveau par le nerf vague.
- La voie immunitaire: les molécules produites en grande quantité par le microbiote provoquent des cascades de signalisation qui activent les cellules immunitaires en permettant leur différenciation et leur prolifération au niveau intestinal et systémique. Les cellules immunitaires peuvent produire de nombreux médiateurs chimiques, tels que des cytokines,



qui affectent à leur tour le fonctionnement du système nerveux.

Le microbiote intestinal a également un rôle important sur la régulation du métabolisme énergétique de l'hôte. Ceci impacte tout particulièrement l'activité du cerveau, grand consommateur de calories.

Le microbiote intestinal et son rôle potentiel dans la progression de la maladie de Parkinson

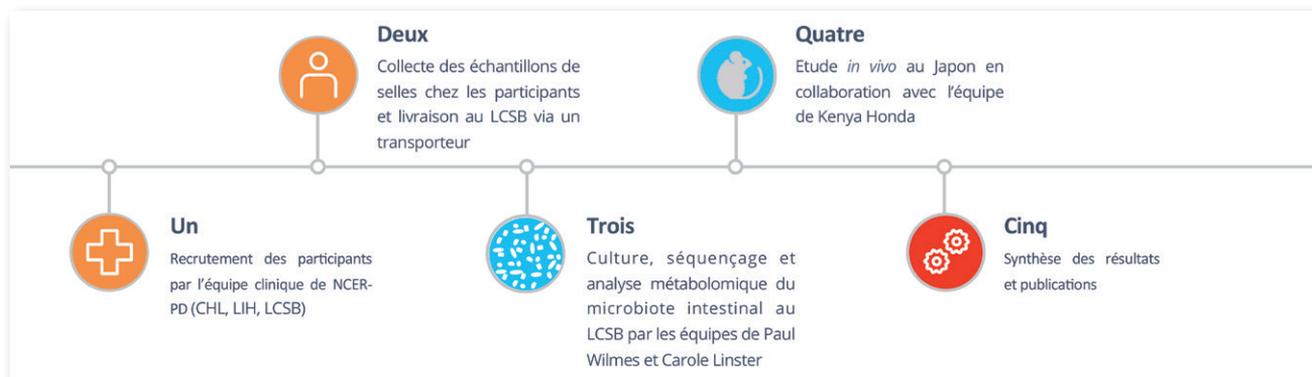
La maladie de Parkinson est l'un des plus grands défis scientifiques, médicaux, et socio-économiques de notre époque. A ce jour, il n'existe pas de traitement médical préventif ou curatif de la maladie de Parkinson. Dans ce contexte, le Centre national d'excellence pour la recherche sur la maladie de Parkinson (NCER-PD) a été mis en place en 2015. Il s'agit d'un programme de recherche collaboratif entre le *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) de l'Université du Luxembourg (UL), le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et son *Integrated Biobank of Luxembourg*

(IBBL), le Laboratoire National de Santé (LNS) et le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL visant à améliorer le diagnostic de la maladie, à mieux comprendre les mécanismes associés et à développer ainsi de nouveaux traitements pour les personnes touchées.

Un marqueur de la maladie est la présence d'agrégats formés par l' α -synucléine. L' α -synucléine possède des propriétés d'agrégation proches de celles des protéines responsables des maladies à prions. La recherche a montré la présence précoce de ces agrégats d' α -synucléine dans le bulbe olfactif et dans les plexus nerveux intestinaux des patients. La dissémination de ces agrégats depuis le système nerveux entérique jusqu'au système nerveux central est l'une des hypothèses proposées pour expliquer le développement de la maladie.

De récents travaux scientifiques suggèrent que le microbiote intestinal est profondément modifié dans la maladie de Parkinson. Ce déséquilibre entre les micro-organismes intestinaux favorise le développement d'organismes pathogènes opportunistes et potentiellement la production de molécules délétères pour l'hôte. De plus, certains paramètres intestinaux que l'on sait régulés par le microbiote intestinal, tel que le taux d'hormones

Le microbiote intestinal a également un rôle important sur la régulation du métabolisme énergétique de l'hôte.



digestives, l'inflammation ou la perméabilité intestinale, sont également affectés chez les patients. Ainsi la diminution de la ghréline, hormone digestive intervenant dans la régulation de la satiété et sur la fonction dopaminergique, pourrait expliquer les problèmes de motilité intestinale. L'augmentation des cytokines pro-inflammatoires intestinales pourrait être corrélée à l'inflammation observée au niveau du système nerveux central. En outre, l'augmentation de la perméabilité intestinale augmenterait l'inflammation et l'exposition à des molécules favorisant la dégénérescence neuronale.

Ainsi, l'existence chez les patients d'une modification du microbiote intestinal, associée à une symptomatologie digestive, rendent plausible l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans le développement de la maladie de Parkinson. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que différents travaux montrent que le microbiote intestinal agit sur le système nerveux. Cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de savoir si le microbiote intestinal a un rôle causal dans la maladie ou si les modifications observées sont avant tout une conséquence de la dégénérescence progressive du système nerveux. Pour répondre à cette interrogation, il est primordial d'étudier les interactions entre les micro-organismes intestinaux, l'intestin et le système nerveux entérique. Les résultats de ces travaux pourraient permettre de proposer par la suite de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux traitements pour la maladie de Parkinson.

Les résultats de ces travaux pourraient permettre de proposer par la suite de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux traitements pour la maladie de Parkinson.

Le projet de recherche IMMUNO-PD

Dans ce contexte, le projet de recherche IMMUNO-PD vise à apporter des réponses sur le rôle fonctionnel du microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson. Pour ce faire, les échantillons de selles collectés auprès de 15 patients et 15 contrôles participant à NCER-PD, grâce à une mise en culture suivie par une analyse des métabolites et le séquençage du microbiote intestinal, puis dans un second temps par une étude dans un modèle murin axénique, dépourvu de micro-organismes.

Les micro-organismes intestinaux seront cultivés afin de mettre en évidence des enrichissements ou des diminutions spécifiques au microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson. Afin d'avoir une vue générale des micro-organismes présents, chaque échantillon sera également séquençé. Les métabolites produits par le microbiote intestinal des patients et des contrôles seront comparés en utilisant une approche de métabolomique par spectrométrie de masse. En parallèle, les caractéristiques physico-chimiques des selles ainsi que le niveau d'inflammation seront examinées. Grâce à ces paramètres, la physiologie intestinale des patients et des contrôles sera comparée, et de potentiels dysfonc-

ctionnements chez les patients parkinsoniens pourront être mis en évidence. Enfin, les échantillons de selles seront transplantés dans des souris axéniques dépourvues de microbiote. Ce modèle permettra d'étudier l'impact du microbiote intestinal parkinsonien sur le fonctionnement intestinal, l'inflammation et la perméabilité cérébrale.

Le projet s'appuie sur une équipe interdisciplinaire unique composée d'experts cliniques travaillant sur la maladie de Parkinson (Prof. R. Krüger du LIH/CHL/LCSB), sur la caractérisation du microbiote (Prof. P. Wilmes du LCSB), et la métabolomique (Dr C. Linster du LCSB), d'acteurs nationaux clés dans le domaine de la santé (CHL, LIH et Université du Luxembourg) et d'un partenaire international renommé pour son expertise dans l'étude du rôle du microbiote intestinal sur l'immunité intestinale (Prof. K. Honda, Université de Keio-RIKEN et son équipe).

Pour le projet IMMUNO-PD, Dr C. Martin-Gallaussiaux du LCSB, biologiste ayant une longue expérience dans la recherche sur les interactions entre le microbiote intestinal et l'hôte, est en charge des activités scientifiques. Dr L. Delacour du LCSB, chimiste de formation avec plus de sept années d'expérience en recherche dans l'industrie pharmaceutique, coordonne le projet. ■

NEW REIMBURSED
IN SSc-ILD

FACE SSc-ILD

HEAD ON

and modify disease progression
by slowing lung function decline^{1,2}

**OFEV® is the first and only approved
treatment for SSc patients with ILD^{1,2}**



Proven efficacy

OFEV® effectively **slows down lung function decline** in:

- **IPF with 49%** (RR*, p<0,001)^{1,3}
- **SSc-ILD with 44%** (RR*, p=0,04)^{1,2}



Manageable safety profile

OFEV® demonstrated a favourable risk-benefit profile^{1,2}



Dosing simplicity

Just twice daily one 150 mg capsule^{1,2}

*RR = Relative Reduction

References: 1. OFEV® SmPC. 2. Distler O et al; N Engl J Med 2019;380(26):2518-2528. 3. Richeldi L et al; N Engl J Med. 2014;370(22):2071-2082.

OFEV® is indicated in both the treatment of systemic sclerosis associated with interstitial lung disease (SSc-ILD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)¹
SSc-ILD=Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Diseases



TREAT NOW. SLOW PROGRESSION.

PC-BE-101051 05/2020

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Ofev® 100 mg soft capsules. Ofev® 150 mg soft capsules **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Ofev 100 mg soft capsules: Ofev 100 mg: one soft capsule contains 100 mg nintedanib (as esilate). Ofev 150 mg soft capsules: Ofev 150 mg: one soft capsule contains 150 mg nintedanib (as esilate)

PHARMACEUTICAL FORM Soft capsule (capsule). **Ofev 100 mg soft capsules** - Ofev 100 mg soft capsules are peach-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "100". **Ofev 150 mg soft capsules** - Ofev 150 mg soft capsules are brown-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "150".

THERAPEUTIC INDICATIONS Ofev is indicated in adults for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Ofev is indicated in adults for the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD). **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Ofev is indicated. **Posology** The recommended dose is 150 mg nintedanib twice daily administered approximately 12 hours apart. The 100 mg twice daily dose is only recommended to be used in patients who do not tolerate the 150 mg twice daily dose. If a dose is missed, administration should resume at the next scheduled time at the recommended dose. If a dose is missed the patient should not take an additional dose. The recommended maximum daily dose of 300 mg should not be exceeded. **Dose adjustments** In addition to symptomatic treatment if applicable, the management of adverse reactions to Ofev (see **Undesirable effects**) could include dose reduction and temporary interruption until the specific adverse reaction has resolved to levels that allow continuation of therapy. Ofev treatment may be resumed at the full dose (150 mg twice daily) or a reduced dose (100 mg twice daily). If a patient does not tolerate 100 mg twice daily, treatment with Ofev should be discontinued. In case of interruptions due to aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) elevations > 3x upper limit of normal (ULN), once transaminases have returned to baseline values, treatment with Ofev may be reintroduced at a reduced dose (100 mg twice daily) which subsequently may be increased to the full dose (150 mg twice daily) (see **Undesirable effects**). **Special populations** **Elderly patients (≥ 65 years)** No overall differences in safety and efficacy were observed for elderly patients. No *a-priori* dose adjustment is required on the basis of a patient's age. Patients ≥75 years may be more likely to require dose reduction to manage adverse effects. **Renal impairment** Less than 1% of a single dose of nintedanib is excreted via the kidney. Adjustment of the starting dose in patients with mild to moderate renal impairment is not required. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of nintedanib have not been studied in patients with severe renal impairment (<30 ml/min creatinine clearance). **Hepatic impairment** Nintedanib is predominantly eliminated via biliary/faecal excretion (> 90%). Exposure increased in patients with hepatic impairment (Child Pugh A, Child Pugh B). In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), the recommended dose of Ofev is 100 mg twice daily approximately 12 hours apart. In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), treatment interruption or discontinuation for management of adverse reactions should be considered. The safety and efficacy of nintedanib have not been investigated in patients with hepatic impairment classified as Child Pugh B and C. Treatment of patients with moderate (Child Pugh B) and severe (Child Pugh C) hepatic impairment with Ofev is not recommended. **Paediatric population** The safety and efficacy of Ofev in children aged 0-18 years have not been established. No data are available. **Method of administration** Ofev is for oral use. The capsules should be taken with food, swallowed whole with water, and should not be chewed or crushed. **CONTRAINDICATIONS** Pregnancy (see section 4.6 of the SPC) Hypersensitivity to nintedanib, to peanut or soya, or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SPC. **UNDESIRABLE EFFECTS** Summary of the safety profile Nintedanib has been studied in clinical trials of 1,529 patients suffering from IPF and 576 patients with SSc-ILD. The safety data provided in the following are based on: Two Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trials comparing treatment with Ofev 150 mg twice daily to placebo for 52 weeks (INPULSIS-1 and INPULSIS-2) in 1061 patients with IPF. One phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing treatment with Ofev 150 mg twice daily to placebo for at least 52 weeks in 576 patients with SSc-ILD (SENSCIS). Data observed during the postmarketing experience. In clinical trials, the most frequently reported adverse reactions associated with the use of nintedanib included diarrhoea, nausea and vomiting, abdominal pain, decreased appetite, weight decreased and hepatic enzyme increased. For the management of selected adverse reactions see section 4.4. **Tabulated list of adverse reactions** The below table provides a summary of the adverse reactions by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency category. Table 1 summarizes the frequencies of adverse drug reactions (ADRs) that were reported in the nintedanib group pooled from the two placebo-controlled Phase III INPULSIS trials of 52 weeks duration (638 patients with IPF), from the placebo-controlled Phase III SENSCIS trial (288 patients with SSc-ILD) or from the post-marketing period. They are ranked under headings of System Organ Class and frequency using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Summary of ADRs per frequency category

System Organ Class preferred term	Frequency	
	Idiopathic pulmonary fibrosis	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
Blood and lymphatic system disorders		
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders		
Weight decrease	Common	Common
Decreased appetite	Common	Common
Dehydration	Uncommon	Not known
Cardiac disorders		
Myocardial infarction	Uncommon	Not known
Vascular disorders		
Bleeding (see section 4.4)	Common	Common

Hypertension	Uncommon	Common
Aneurysms and artery dissections	Not known	Not known
Gastrointestinal disorder		
Diarrhoea	Very common	Very common
Nausea	Very common	Very common
Abdominal pain	Very common	Very common
Vomiting	Common	Very common
Pancreatitis	Uncommon	Not known
Colitis	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders		
Drug induced liver injury	Uncommon	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Very common	Very common
Alanine aminotransferase (ALT) increased	Common	Common
Aspartate aminotransferase (AST) increased	Common	Common
Gamma glutamyl transferase (GGT) increased	Common	Common
Hyperbilirubinaemia	Uncommon	Not known
Blood alkaline phosphatase (ALKP) increased	Uncommon	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash	Common	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon
Alopecia	Uncommon	Not known
Renal and urinary disorders		
Renal failure (see section 4.4)	Not known	Uncommon
Nervous system disorders		
Headache	Common	Common

Description of selected adverse reactions **Diarrhoea** In clinical trials, diarrhoea was the most frequent gastro-intestinal event reported. In most patients, the event was of mild to moderate intensity. More than two thirds of patients experiencing diarrhoea reported its first onset already during the first three months of treatment. In most patients, the events were managed by anti-diarrhoeal therapy, dose reduction or treatment interruption. An overview of the reported diarrhoea events in the clinical trials is listed in Table 2:

Table 2: Diarrhoea adverse events in clinical trials over 52 weeks

	INPULSIS		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrhoea	18.4%	62.4%	31.6%	75.7%
Severe Diarrhoea	0.5%	3.3%	1.0%	4.2%
Diarrhoea leading to Ofev dose reduction	0%	10.7%	1.0%	22.2%
Diarrhoea leading to Ofev discontinuation	0.2%	4.4%	0.3%	6.9%

Hepatic enzyme increased In the INPULSIS trials, liver enzyme elevations were reported in 13.6% versus 2.6% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the SENSCIS trial, liver enzyme elevations were reported in 13.2% versus 3.1% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. Elevations of liver enzymes were reversible and not associated with clinically manifest liver disease. For further information about special populations, recommended measures and dosing adjustments in case of diarrhoea and hepatic enzyme increased, refer additionally to sections 4.4 and 4.2 of the SPC, respectively. **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 - **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou. Website: www.afmps.be / e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be **Luxembourg**: Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tél.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 **or**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy crpv@chru-nancy.fr - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax: (+33) 3 83 65 61 33 **GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Medicinal product subject to medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** Ofev 100 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/002. Ofev 150 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/004 **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 04/2020 **LOCAL REPRESENTATIVE** Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16, 1200 Brussels. Responsible Editor: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Brussels

Lentilles de contact: les bonnes manières !



Les bonnes manières font partie de l'information à transmettre aux nouveaux porteurs de lentilles de contact, incitant à un port inoffensif sans complications. Leur non-respect est à la base directement ou indirectement de 5 à 10 % des urgences non-chirurgicales selon les périodes.

*Dr Jean-Christian Lalangue,
ophtalmologue aux Hôpitaux Robert Schuman (HRS)*

Les lentilles de contact sont des prothèses oculaires externes reposant sur la cornée et la conjonctive (tissus constituant l'interface antérieure de l'œil vers l'extérieur).

La cornée, essentiellement oxygénée par imbibition aérienne, joue un rôle incontournable par sa transparence maintenue par des échanges sophistiqués intérieur – extérieur du globe oculaire.

Données «biophysiológicas» des lentilles de contact

Les lentilles de contact se composent de 2 types de matériaux aux spécificités propres:

- **Les lentilles souples**, les plus utilisées (qu'elles soient mensuelles, bimensuelles ou quotidiennes) sont molles, hydrophiles, et donc de véritables éponges absorbant ce qui passe dans les larmes et l'air ambiant contigu.

Elles réduisent l'oxygénation de la cornée de façon parfois majeure. Leur encrassement est rapide, induisant une réduction progressive de leur fonctionnalité. Le temps de port est de 12 heures par jour.

- **Les lentilles perméables au gaz** (LRPG) de renouvellement annuel, sont moins utilisées. Elles sont dures, hydrophobes et de confort moindre. Leur matériau solide a été conçu pour laisser passer un peu mieux l'oxygène et il est moins sensible à l'environnement. Des micro rayures s'accumulent à leur surface avec des dépôts organiques qui s'y incrustent. Le temps de port peut aller jusqu'à 15 heures par jour.

Ces deux catégories de lentilles de contact nécessitent l'**usage strict de produits d'entretien**.

Les lentilles de contact, après leur dépôt, ne peuvent être reportées avant une nouvelle désinfection (environ 6 heures, variable selon les produits utilisés).

En aucun cas les lentilles de contact ne doivent être lavées ou rincées à

En aucun cas les lentilles de contact ne doivent être lavées ou rincées à l'eau.

l'eau. Il est inutile (voire dangereux selon les produits) de les rincer avec leur produit d'entretien avant le début du port.

Chaque manipulation doit être précédée d'un lavage soigneux et prolongé des mains.

Ce qu'il faut éviter:

- Ne pas respecter les protocoles de nettoyage et de désinfection des mains et des lentilles.
- Ne jamais prolonger un port de lentilles de contact sur un œil douloureux, rouge ou présentant un trouble visuel.
- Ne jamais ajouter des gouttes hydratantes «cache misère» pendant le port des lentilles.
- Toujours avoir à portée de mains ses lunettes, rien ne justifie le prolongement du port en cas de moindre problème («C'est rien cela va passer» = on est déjà dans le rouge).»

Compte tenu de la biophysologie des lentilles de contact, il est indispensable de ne jamais porter ses lentilles de contact quand l'équilibre du trio «œil-larmes-lentilles» est compromis soit:

Drapeau noir:

- Port de lentilles pendant tout voyage en avion.
- Port de lentilles en altitude (montagne, ski, randonnée, séjour en altitude).
- Port de lentilles en milieu aquatique et nautique (plage, piscine, plongée ou bateau).
- Port de lentilles en milieu industriel.
- Port de lentilles 24h/24 ou les oublier pour la nuit.
- Port de lentilles cosmétiques ou de couleurs.

Malgré toutes les rumeurs mal fondées les lunettes ou masques solaires ou autre ne protègent en rien l'œil porteur de lentilles de contact. Se pro-

Un contrôle annuel chez l'ophtalmologue, de la recherche de conseil en cas de difficulté comprise, c'est ce qui permettra au porteur de lentilles de contact d'éviter de rentrer dans le cercle parfois infernal des complications oculaires et de la baisse de vision.

curer auprès de son opticien des lunettes adaptées.

Drapeau rouge:

- Le travail sur écran ou de fixation prolongée, souvent associé à une ventilation précaire. Le clignement des yeux est alors largement insuffisant, il devrait être multiplié entre deux et 4 fois plus selon ces activités.
- Le tabac.

Drapeau orange:

Environnement trop froid ou trop chaud, trop ensoleillé, poussiéreux ou trop venté.

Complications

En matière de lentilles de contact «Ça passe ou ça casse!». Des millions de complications sont recensées par an.

La plupart du temps ces complications d'installation rapide surviennent brutalement, parfois avec des séquelles consistantes.

- Elles sont infectieuses: les abcès cornéens sont fréquents. Une hypoxie ou une contamination mal venue favorise le développement de bactéries, champignons, amibes, virus sur ce milieu de culture idéal qu'est le «steak» protéique de la cornée.
- Elles sont non infectieuses:
 - Traumatismes: ulcères cornéens par des lentilles endommagées, déplacées, à l'envers, un frottement des yeux, un corps étranger glissé

sous la lentille (maquillage, poussière).

- Toxiques: réaction aux produits d'entretien, au maquillage, aux cosmétiques.
- Allergiques: conjonctivite giganto-papillaire signant une intolérance aux lentilles.
- Inflammatoires: infiltrats cornéens stériles, oedème cornéen, apparition de néo-vaisseaux envahissant la périphérie de la cornée sont des signes précurseurs de dégradation visuelle.

Conclusion

L'éducation «Style de vie Lentilles de Contact» est indispensable.

Restons à l'écoute de nos lentilles de contact ! C'est une bonne manière !

On rentre dans un monde dont les règles sont gommées par la facilité d'usage, la très bonne tolérance, la vie moderne trépidante.

On oublie ses lentilles de contact; c'est le premier danger !

Un contrôle annuel chez l'ophtalmologue, de la recherche de conseil en cas de difficulté comprise, c'est ce qui permettra au porteur de lentilles de contact d'éviter de rentrer dans le cercle parfois infernal des complications oculaires et de la baisse de vision.

Les complications oculaires des lentilles de contact représentent de nos jours un véritable problème de santé publique s'accroissant par le nombre croissant des porteurs de ces prothèses. ■

La thérapie génique est là !

«Est là», ces deux mots ont alimenté les espoirs de tout thérapeute lorsque l'on évoque la Thérapie Génique. Modifier le matériel génétique de cellules altérées ou mal conformées congénitalement est une des solutions thérapeutiques du futur. On en observe les premières applications.

*Dr Jean-Christian Lalangue, ophtalmologue
aux Hôpitaux Robert Schuman (HRS)*

Tout d'abord, précisons que la première intervention de Thérapie Génique Humaine mondiale en ophtalmologie approuvée par la FDA a eu lieu en 2019.

But de la thérapie génique

L'ADN est une macromolécule biologique présente dans toutes les cellules et dans certains virus.

Les gènes, structures conditionnant la synthèse de protéines intervenant lors du développement embryonnaire et responsable de la différenciation cellulaire, sont composés d'ADN. Les gènes commandent donc le fonc-

tionnement, le développement et la reproduction des êtres vivants.

Certaines anomalies pathologiques et congénitales résultent de dysfonctionnements dans le génome, le plus souvent par mutation.

La Thérapie Génique modifie les gènes et donc leur expression.

Ceci se fait grâce à de véritables «Ciseaux Génétiques» modifiant la structure de l'ADN. Le Système Crispr-Cas 9 tient la vedette dans ce domaine.

Les «ingrédients génétiques» thérapeutiques doivent être mis en contact

localement avec les cellules-cibles dont un nombre minimal doit avoir conservé une vitalité.

Ceci exige un espace confiné évitant toute dispersion.

Facteurs favorisant et technologie

Les innovations en Génétique, la Technologie Biomédicale, la Robotique «Chirurgie Augmentée», ainsi que l'accessibilité de l'œil et sa configuration anatomique ont permis à cet organe d'être la première cible confirmée de la Thérapie Génique.

Le codage génétique des affections de l'œil est très avancé.

Les facteurs favorisant biomédicaux

Ce traitement, véritable «greffe intracellulaire de gènes» s'applique selon certaines conditions:

- Assembler dans un volume liquidien

très réduit le principe actif sans qu'il puisse être dégradé.

- Préparation du principe actif génétique et de son vecteur viral, le plus souvent un Adénovirus modifié très agressif; celui-ci va s'introduire dans les cellules cibles et remplacer le patrimoine génétique de la cellule défectueuse.
- Amener le fluide concerné de façon très précise dans l'espace thérapeutique sans fuites.
- Créer cet espace thérapeutique.
- Surveiller cette opération en visuel et en imagerie.

Les facteurs favorisant anatomiques et technologiques

L'œil présente une anatomie favorable: la rétine est une couche cellulaire reposant sur la choroïde et la sclère. Ces différentes couches intraoculaires sont aisément dissociables.

La rétine, couche réceptrice des images composée de cellules visuelles et de cellules de connexion, est le tissu cible.

L'imagerie oculaire s'est bien développée grâce aux OCT (Tomographes à Cohérence Optique):

- L'exploration des tissus intraoculaires profonds est quotidienne; la définition est à l'échelle du micron.
- La Technique d'Injection Intra-vitréenne de produits thérapeutiques non géniques (DMLA, Inflammations intraoculaires...) est d'usage pluriquotidien; c'est l'intervention la plus pratiquée dans le monde.

Les manipulations intraoculaires sont très bien codifiées avec des déplacements microscopiques maîtrisés.

La modélisation de la Thérapie Génique Intraoculaire a quant à elle imposé:

- Une injection sous-rétinienne maculaire après vitrectomie associée à un traitement immunosuppresseur général (Pr Mac Laren, Ophtalmologiste Oxford-UK).
- La réalisation d'un Robot Ophtalmo-

Les manipulations intraoculaires sont très bien codifiées avec des déplacements microscopiques maîtrisés.

logique de Chirurgie «Augmentée» dédié à cette intervention permet d'accéder à l'interface choisie et d'injecter de principe actif (0.3 ml) dans chaque œil (robot Néerlandais Preceyes). Il évite tout tremblement et facilite une précision inégalée.

- Le suivi du processus se fait par l'intermédiaire d'un OCT calibré à cet effet et monté sur un microscope opératoire.

Les maladies cibles

Ce sont actuellement les malformations congénitales:

- Les dystrophies rétinienne héréditaires associées à un déficit du gène RPE65.
- Les amauroses congénitales de Leber.
- Les maladies de Stargardt.
- Les rétinopathies pigmentaires.
- La Choroidéramie.

Le futur proche

- Traiter

Les pathologies acquises de la rétine dont la plus répandue d'entre elles: la dégénérescence maculaire liée à l'âge prise à un stade précoce.

Mais aussi:

Les pathologies du segment antérieur:

- Dystrophies cornéennes congénitales et acquises.
- Survie accrue des greffes cornéennes.
- Défaut de cicatrisation cornéenne chez certains porteurs de maladies chroniques (diabète,...).
- Kératites herpétiques.
- Néovascularisations cornéennes irréductibles de toute origine.
- Défaut de cicatrisation conjonctivale.
- Traitement de l'oeil sec dans les affections liées à la glande lacrymale.
- Glaucome chronique liés à des atteintes trabéculaires.

Améliorer voire simplifier

Rendre accessible ce traitement:

Le coût actuel du traitement est rédhibitoire (850.000\$) réservant cette thérapie à la recherche.

C'est par la simplification biotechnologique et la diffusion en plus grand nombre que cette intervention deviendra moins "élitiste".

Sont par ailleurs à l'essai l'administration en collyres avec support de nanoparticules ainsi que les injections intrastromales cornéennes, sous-conjonctivales et dans la chambre antérieure.

Conclusion

L'ophtalmologie a toujours été une discipline avant-gardiste. Les ophtalmologistes ont été les premiers à utiliser les lasers thérapeutiques, l'imagerie OCT, etc.

L'innovation technologique guide notre exercice ophtalmologique et médical en général. L'échelle thérapeutique se modifie et s'accélère à grands pas: du centimètre au millimètre en quelques dizaines d'année, du millimètre au micron en dix ans.

Toute innovation ou disruption est à l'origine conceptuelle.

La création en santé est issue de l'expérience et non pas de l'intelligence artificielle qui est un outil. ■

Bibliographie:

- Pr Robert Mac Laren, Ophtalmologiste-Université d'Oxford – UK
- Preceyes.nl: High precision assistance for eye surgery
- Aao.org
- Eurotimes magazine: Modern Gene Therapy - Anterior Segment Gene Therapy:2019
- Dr Guillaume Joutet: Génomes – Oct 2019

Le goître au Luxembourg

Dans les vallées alpines de la Styrie, du Tyrol et dans certains cantons suisses 80% des enfants développaient un goître dit «endémique», le cou grossi finissant par faire partie intégrante de la vie quotidienne. Cette anomalie semble avoir été plutôt rare au grand-duché par contre.

Dr Henri Kugener



Leonard de Vinci, Tête d'homme, vers 1500, Bibliotheca Ambrosiana, Milan.

Les goîtres étaient bien connus de tous temps et les artistes de la Renaissance nous ont laissé des tableaux et dessins impressionnants (Vescia).

Commençons par une opinion quant à l'étiologie qui circula à Luxembourg. Dans le „Lexikon der Luxemburger Umgangssprache“ Jean François Gangler (1788-1856) se fait l'écho en 1847 des théories de son époque: „Der Kropf, verhärtetes Geschwulst am menschlichen Halse, am häufigsten bei Gebirgsbewohnerinnen, die schwere Lasten bergan zu tragen haben, und viel hartes Wasser trinken“. Une eau dite «dure» contient un excès de calcium.

Gangler s'était peut-être inspiré du «Damen-Conversations-Lexikon» de 1836, où l'on pouvait lire: „Es gibt Gegenden, wo dieß Uebel allgemein ist, wie in Gebirgsgegenden und feuchten Thälern, wo es vom schlechten Wasser, dem Tragen von Lasten auf dem Kopfe, dem Bergsteigen und der Nahrung begünstigt wird“. Plus inattendue son idée de l'impact des charges lourdes portées sur le haut

de la tête. Elle se retrouve dans un exposé du médecin genevois Jean-François COINDET (1774-1834) en 1820 „Zu jenen [causes mécaniques] gehören Anstrengungen durch schweres Gebären, Erbrechen, Husten, Schreien, Zorn, und durch das bei den Weibern hier übliche Tragen schwerer Lasten auf dem Kopfe“ (Annalen der Physik, vol.66 1820 p.240) et se retrouve dans une publication bien plus récente: „Ärztlicherseits wird der relativ häufige Kropf in Dannenfels darauf zurückgeführt, daß dort die Frauen gewohnt sind, Lasten auf dem Kopf zu tragen, so auch schwere Holzbündel auf diese Weise aus dem Wald nach Hause schaffen“ (Schittenhelm p.73). L'apparition de goîtres dans une ville située à l'ouest de Worms, en pleine Rhénanie-Palatinat avait en effet de quoi étonner les chercheurs !

Des hypothèses bien plus excentriques de faire la ronde: le manque d'électricité dans l'atmosphère, la boisson d'eau de neige incriminés, la viande crue, grasse, fumée, salée, la flexion violente de la tête et le mercure (Frank p.427).

...pour continuer avec quatre articles parus dans la presse luxembourgeoise, proposant tous les quatre des traitements soit avec des substances inconnues (A/D) soit avec des médicaments à base d'iode (B/C):

A: «Aux personnes qui souffrent de la grosse gorge ou du goître. La cousine du soussigné a malgré l'emploi de beaucoup de remèdes, souffert du goître pendant 35 ans et maintenant elle en est tout à l'ait guérie. Lehner, juge à Mengkofen (Basse Bavière.) S'adresser franco sous le chiffre N. N° 69 à M. Otto MOLLIEN, à Francfort sur le Mein» (Courrier du gr.-duché de Luxembourg, 3. Avril 1861).

B: «Remède contre le goître. Depuis plusieurs années on emploie avec succès, à Lausanne, sous le nom de 'gelée contre le goître, un médicament dont la formule mérite d'être connue. En voici la préparation: iodure de potassium, 16 grammes; alcool à 20 degrés. 64 gr.; savon blanc, 24 grammes. Dissolvez à l'aide d'une chaleur douce,

Ces traitements populaires n'étaient pas toujours très efficaces, mais au moins, ne relevaient plus de la superstition comme ces recettes style grand-mère.

aromatisez avec quelques gouttes d'essence de roses ou de lavande, et distribuez dans des flacons à large ouverture que vous boucherez avec soin. On obtient ainsi une gelée qui se conserve longtemps sans que l'iodure du potassium s'altère, comme cela arrive dans les pommes dont il fait partie. Cette gelée s'emploie en frictions. On peut augmenter ou diminuer à volonté la proportion d'iodure de potassium» (Luxemburger Wort, 25 mars 1865). Le fait que le quotidien publia cette recette – même si cela se faisait dans la rubrique «Vermischtes» c.à.d. «divers», nous montre qu'un intérêt pour ce phénomène existait bien au grand-duché.

C: «On a cherché longtemps un emploi pour les coquilles d'huîtres. On en a fait les remèdes contre le goître et contre la rage» (L'Union, 13 septembre 1869) – encore une recette faisant entrer une substance riche en iodure: la conviction que la carence en iode était essentielle dans la genèse d'un goître mûrissait...

D: «Goître et gros cou disparaissent rapidement et sûrement par l'emploi du baume de Steingaden contre le goître. Prix de la bouteille 1 fr.25; 9 bouteilles 3 fr.12. S'adresser:

Marienapotheke Steingaden A 45 (Haute Bavière)» (L'Indépendance luxembourgeoise, 18 décembre 1907). Plusieurs baumes circulaient dans les Alpes, à base de plantes (sempervivum tectorium), à base d'iode (ung. kalii iodati) ou d'huile d'amandes et de roche.

Plusieurs plantes alimentaires favorisent l'apparition d'un goître, la famille des crucifères en particulier (chou, chou-fleur, brocoli, rutabaga, navet, chou de Bruxelles). Leur métabolisme aboutit à la libération de thiocyanates, isothiocyanates, ou nitriles, qui sont les goitrigènes actifs (Gueorguiev).

D'un autre côté la médecine populaire connut toute une ribambelle de plantes anti-goitreuses: „Das klein Maßblieblin ist ein recht wundkraut/ heylet allerley bläterlin/ und die zerbrochnen hirnschalen. Sein safft getruncken ist gut denen so verwundet seind. Die bletter grün zerstoßen/ unnd auff die hitzigen wunden gelegt/ heylet dieselbigen. Die Genßblum ist fürtreffenlich gut zu den lamen glidern/ verzeret auch die kröpff/ ist gut zu dem Podagra/ unnd hüfftwee/ dann es zerteylt unnd verzert allerley grobe feüchtigkeyt“ (Leonard Fuchs, New Kreüterbuch, 1543) – notre pâquerette.

R. Camphorae, drachmam unam.
Olei Amygd. dulc, unciam unam semis.
M. solve et adde
Spirit. falis ammonia, unciam semis.
Olei Petrae, drachmas binas.
M. D. S. Früh und Abends wohl aufgeschüttelt einen Theelöffel voll einzureiben

Kleines Handbuch der Praktischen Arzneimittellehre, 1803



Ces traitements populaires n'étaient pas toujours très efficaces, mais au moins, ne relevaient plus de la superstition comme ces recettes style grand-mère: l'application d'une belette cuite dans le vin ou l'application de son sang. A défaut de belette on pressait un crapaud vivant sur la bosse ou bien un mélange fait d'escargots moulus ou de tête de taupe écrasée. Si tel traitement vous dégoutait vous portiez un petit sac autour du cou, contenant un lézard – vivant au départ, en putréfaction par la suite.

La fiente de pigeon, le massage du goître à la lune croissante, le toucher avec la main d'un mort ou le toucher royal – le toucher par un duc de Habsbourg (vivant) était particulièrement convoité, l'éventail thérapeutique était gigantesque, signe de l'inefficacité de tous ces «traitements».

Les chirurgiens de pratiquer des interventions héroïques: les caustiques, la cautérisation au fer rouge, la compression entre deux plaques métalliques, la ponction et l'incision des parties kystiques, le séton, la ligature en masse (Moreau) du pédicule, des artères thyroïdiennes (Blizard), de la carotide (Langenbeck), l'extirpation de la glande (Bourgerie p.72). Qu'est-ce qu'ils n'ont pas essayé !

En décembre 1826 l'Académie de médecine de Paris fut saisie d'un remède anti-goitreux dit secret: la poudre de Sancy, dont la composition n'était

Une étiologie non liée à une carence en iode était en cause pour les goîtres endémiques si fréquents dans le nord-est de la France.

connue que de l'Académie et de l'inventeur. Ce remède, inséré dans la gorge sec et sans diluant, réussit dans des cas où l'iode avait échoué (Dalbavie p.22)!

Grâce au pharmacien Jules Philippe, dit René Cerebelaud (1871-1939), qui divulga la composition d'une série de ces médicaments «secrets» en 1906, nous savons que la poudre était constituée essentiellement d'une algue, l'*Hutchinsia atrorubescens* (Soubeiran p.175).

Continuons par un faux diagnostic: „Von „Erwachsenen sind gestorben an: Schädelbruch 1, Hirnschlag 3, Schwindsucht des Rückenmarks 1. Bronchitis 1, Lungenödem 3, Lungemphysem 2, Lungenschwindsucht 10, Lungenentzündung 5, chronischer Brustfellentzündung 1, organischem Herzfehler 3, amyloider Degenerescenz der Leber 1, Magenkrebs 2, Brustkrebs 1, Typhus 2, Bright'scher Entartung der Nieren 3, Wassersucht 3, Puerperalfieber 2, Caries 1, Entzündung der Blase 1, Verbrennung 1, Gangrän des Kropfes 1, Altersschwäche 5" (Luxemburger Wort, 6 janvier 1877) – rapport du médecin inspecteur Gustave FONCK (1835-1922) pour l'année 1876.

Un goître compliqué par une gangrène? Un diagnostic du type colibri! Notre patient est mort plutôt d'un cancer de la glande thyroïde – à moins qu'un chirurgien n'intervint sur le goître, provoquant l'inflammation néfaste.

A partir de 1850, plusieurs expériences de prophylaxie par le sel iodé furent menées en France et en Suisse – ce qui n'empêcha pas d'autres hypothèses de continuer à circuler: „Der französische Arzt Ju-

les Carret hat als Ursache des Kropfes einen Pilz gefunden, welcher in dem Erdboden lebt und sich zu bestimmten Jahreszeiten dem Wasser mittheilt, in gekochtem Wasser aber zu Grunde geht. Doch übt entschieden die Beschaffenheit des Wassers bedeutenden Einfluß auf das Vorkommen des Kropfes aus. In Rheims war der Kropf früher sehr häufig: die Bevölkerung benutzte nur Brunnen, welche in Kreideformation gegraben waren. Nachdem im Jahre 1846 Flußwasser in die Stadt geleitet worden, verminderte sich die Häufigkeit des Kropfes, und dieser ist jetzt dort ganz verschwunden" (Obermosel-Zeitung, 24 janvier 1883). Un champignon infectant l'eau potable?

Un fait reste indéniable

Une étiologie non liée à une carence en iode était en cause pour les goîtres endémiques si fréquents dans le nord-est de la France. Les goîtres atteignaient plus souvent les sujets habitant au rez-de-chaussée, et la fréquence et l'abondance du parasitisme digestif des habitants de Robertsau en particulier (trichocéphales, ascaris) était frappante (Bonnemain).

Notons au passage que même en Angleterre, île pourtant entourée de tous côtés par une mer bien salée et iodée, les goîtres étaient fréquents, surtout dans la région de Derbyshire: „Ein weiterer Gegenstand der Aufmerksamkeit ist die Vergrößerung der Schilddrüsen, bei Schulkindern zwischen 11 und 15 Jahren. Die Forschung versucht, den Beweis für oder gegen die allgemeine oder begrenzte Verwendung jodhaltiger Salze im täglichen Gebrauch zur Verhütung des Kropfes und Kretinismus zu erbringen" (Escher Tageblatt, 16 no-



vembre 1946) – recherches menées par l'Institut de médecine sociale de l'Université d'Oxford „Endemic goitre was prevalent in the population of Derbyshire in the UK for many centuries until it declined from the 1930s" – là encore, une géologie particulière (les couches argileuses carbonifères alcalines fixent l'iode) est mise en cause (Saikat).

Ce qui ne facilita pas l'approche des autorités.

En janvier 1922 une commission d'experts recommandait aux autorités suisses de mettre à la disposition du grand public un sel iodé – les débats quant à la valeur de cette mesure s'étendra sur plusieurs décennies.

Le Luxembourg de se rallier à la position de cette commission: «Dans la séance du 11. Mons. le président nous expose les théories émises sur les causes qui provoquent le goître, maladie typique des régions montagneuses, notamment de la Suisse et

du Tyrol. Il parle de l'infection de l'eau potable, de l'absence de l'iode dans l'eau etc.

Cette maladie est très rare chez nous, ce qui a entraîné M. Medinger à entreprendre l'analyse de notre eau potable pour y déterminer le pourcentage en iode. Il n'en a trouvé que des traces minimales. Nous n'entrons pas plus loin dans les détails de l'exposé de M. Medinger, vu qu'il tient à nous renseigner plus amplement par un article qui est publié dans le bulletin de notre société» (Société des naturalistes luxembourgeois, séance du 11 octobre 1926).

Rapport de Medinger

Lisons ledit rapport du chimiste Medinger paru en 1926 dans un cahier de la société des naturalistes: „Das luxemburger Trinkwasser enthält also, praktisch gesprochen, kein Jod. Wenn nun trotzdem bei uns der Kropf nicht endemisch ist, so kommt das nach obigem einmal daher, daß der Jodgehalt der Nahrung (Gemüse, Seefische etc.) und vielleicht der Luft dem Körperbedarf genügt, und andererseits durch das vorzügliche, hygienisch einwandfreie Trinkwasser eine besondere Infektionsgefahr [sic] nicht besteht. Da jedoch auch im luxemburger Lande sich stellenweise ein häufigeres Auftreten des Kropfes bemerkbar zu machen scheint, wäre ich den luxemburger Ärzten, speziell denen mit längerer Praxis, für etwaige Beobachtungen und Erfahrungen im Sinne obiger Ausführungen sehr dankbar“ (P. Medinger, Der Jodgehalt des luxemburger Leitungswassers, ein Beitrag zur Aetiologie des endemischen Kropfes, dans: Bulletin mensuel de la

Société des naturalistes luxembourgeois, 1.12.1926).

Medinger savait donc que le goître était plus fréquent dans certains villages... Mais où? Dommage qu'il reste si discret à ce sujet.

En fait, notre région ne favorisait pas l'apparition des goîtres; les mesures de Lagasse en 1976 ont démontré que la résorption d'iode des Luxembourgeois dépasse largement la moyenne européenne:

Suisse	32 µg/l
Pays Bas	37
Italie	37
France	38
Belgique	46
Luxembourg	53
Allemagne	60

Analyses faites en 1926. La question reste permise, si la situation était la même aux 18 et 19^{ième} siècles.



Atozet®
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

LU-ATO-00008 • Date of last revision: 04/2020.



En 1909, Theodor Kocher (2^e rang, 4^e en partant de la gauche) reçoit le prix Nobel pour ses découvertes pionnières.

Le collier du goître

En Autriche les gros goîtres disparaissaient au début du 20^{ème} siècle, privant la mode féminine d'un joli accessoire, le «collier du goître». Ce collier en satin, en argent ou en or portant au centre une petite pierre plus ou moins précieuse, était destiné à cacher le goître débutant et plus tard, après que Théodor KOCHER (1841-1917) avait ouvert la voie aux opérateurs en 1883, à cacher la cicatrice laissée par les chirurgiens qui extirpaient ces tumeurs.

Les pratiques sadomasochiques ont fait réapparaître le ruban qui s'appelle «chocker» à présent.

Nos Ardennes

Dans la région de l'Eifel le goître restait endémique bien au delà de la première guerre mondiale: „Durch die im Jahre 1927 eingeführte schulärztliche Überwachung der Schulkinder des Kreises Prüm war es möglich geworden, einen Überblick über die verhältnismäßig große Verbreitung

des Kropfes in der Eifelbevölkerung zu erlangen. Kreiskommunalarzt Dr. Niermann in Prüm untersuchte 3858 Kinder des Kreises und stellte dabei fest, daß rund die Hälfte aller Kinder zum



Littérature:

- Antoine de Baecque, *Histoire des crétiens des Alpes*, éditions Vuibert, 2018.
- Bruno Bonnemain, La Commission suisse du goître du 21 janvier 1922, dans: *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 2001 pp.533-540.
- J.M. Bourger, *Traité complet de l'anatomie de l'homme*, Paris 1840.
- Jean Dalbavie, *Dissertation sur le goître*, thèse Paris 1834.
- Joseph Frank, *Traité de Pathologie Interne*, Bruxelles 1842.
- Lagasse, R., L. Ramioul, O. Yegers, C.H. Thilly, *Collaborative study of geographical variations in thyroidal uptake and iodine intake in Europe*. ETA, 7th Meeting, Helsinki, unpublished (1976).
- Svetoslav Gueorguiev, *Petite histoire de l'iode et du goître*, Limoges 2010, thèse.
- Sohel Saikat et al., Goitre and environmental iodine deficiency in the UK, dans: *Environmental Geochemistry and Health* 26(4):395-401, 2005.
- Alfred Schittenhelm, Wolfgang Weichardt, *Der Endemische Kropf mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens im Königreich Bayern*, 1912.
- Eugène Soubeiran, *Nouveau traité de pharmacie théorique et pratique*, Vol.2, Paris 1840.
- Fernando G. Vescia et Laurence Basso, *Goiters in the Renaissance*, dans: *Vesalius*, III, 1,23 - 32,1997.

mindesten Kropfansatz hatte“ (Obermoselzeitung, 8 avril 1931) – nos Ardennes auraient-elles fait exception à ce problème commun aux régions éloignées des côtes maritimes? C'eût été bien étonnant, le moins qu'on puisse dire. Dans leurs rapports sanitaires les médecins inspecteurs luxembourgeois, il est vrai, ne parlaient jamais de goîtres...

Des goîtres apparaissaient de temps à autre. Voyez cette lettre incluse dans une annonce publicitaire de 1949:

„Heilung des Kropfes. „Attest. Meine Frau hatte einen Kropf und seitdem sie ihren Elektro-Heilapparat „MEDICO“ hat, also 2 Monate, macht sie täglich ihre Anwendung damit. Der Kropf ist jetzt vollkommen geheilt und dank Ihrem „MEDICO“ haben wir jetzt alle im Hause eine ausgezeichnete Gesundheit. 11.1.1949 gez. E.J. Verlanget gratis die sehr interessante 24seitige Broschüre des „MEDICO“ mit Beschreibung und Referenzen. ELEKTRO-VOX, Neypergstrasse 20, Luxembourg-Gare“ (Luxemburger Wort, 8 février 1949).

Guérison par l'application de courants galvaniques? A vous de vous forger une opinion en la matière. ■

Traitement 3-en-1 de la BPCO,¹⁻³ une maladie des voies distales³

Dipropionate de béclométazone /
fumarate de formotérol /
glycopyrronium



Trimbow[®]

La seule triple association fixe extrafine¹ pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par¹:



LABA/LAMA

ICS/LABA + LAMA
ou LABA/LAMA + ICS

ICS/LABA

LABA = bêta-2-agoniste de longue durée d'action
LAMA = antagoniste muscarinique de longue durée d'action
ICS = corticostéroïde inhalé

Aussi disponible en tri-pack⁴

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbrow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométazone (béclométazone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométazone (béclométazone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** 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 par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et les exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Adultes : La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. **Populations particulières :** Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). Insuffisance rénale : Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trimbrow ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). **Population pédiatrique :** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbrow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Mode d'administration :** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbrow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la 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 sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP complet). L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Trimbrow ont été la candidose buccale (survenant chez 0,8 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 %), déjà décrite avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 %), effet connu des anticholinergiques. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Le programme de développement clinique de Trimbrow a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée, sévère ou très sévère. Au total, 3 346 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de béclométazone / fumarate de formotérol dihydraté / glycopyrronium 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence de survenue des effets indésirables ne définit selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires¹, rhinopharyngite¹. Peu fréquent : Grippe¹, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne¹, sinusite¹, rhinite¹, gastroentérite¹, candidose vulvovaginale¹. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent : Granulopénie¹. Très rare : Thrombopénie¹. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Dermatite allergique¹. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare : Inhibition des fonctions surrénaliennes¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Impatiences¹. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice¹, troubles du sommeil¹, anxiété¹, syndrome dépressif¹, agression¹, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)¹. Rare : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie¹, hypoesthésie¹. Rare : Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée : Vision floue¹ (voir également rubrique 4.4 du RCP complet). Très rare : Glaucome¹, cataracte¹. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache¹. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie¹, palpitations. Rare : Angor (stable et instable), extrasystoles ventriculaires¹, tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hyperhémie¹, bouffée vaso-motrice¹, hypertension artérielle : Rare : Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Dysphonie. Peu fréquent : Toux, toux productive¹, irritation de la gorge, épistaxis¹. Rare : Bronchospasme paradoxal¹, douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche : Très rare : Dyspnée¹. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent : Diarrhée¹, bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, sensation de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare : Angioedème¹. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses¹, douleur musculo-squelettique du thorax¹. Très rare : Retard de croissance¹. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Dysurie¹, rétention urinaire, néphrite¹. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue¹. Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques¹. **Investigations :** Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée¹, numération plaquettaire augmentée¹, acides gras libres augmentés¹, insuline sanguine augmentée¹, acidocétose¹, diminution de la cortisolémie¹. Rare : Augmentation de la pression artérielle¹, diminution de la pression artérielle¹. Très rare : Diminution de la densité osseuse¹. **Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbrow.** Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : **dipropionate de béclométazone :** pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue, **formotérol :** hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **glycopyrronium :** glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **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 : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be. E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 23 janvier 2019.

RÉFÉRENCES : 1) SmPC Trimbrow. 2) <http://www.ema.europa.eu/ema/> 3) GOLD report 2019. 4) <https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html>.

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

▼ 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 doivent être informés immédiatement. - **LIXIANA** 15 mg - 30 mg - 60 mg comprimés pelliculés. - **COMPOSITION** : Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Chaque comprimé pelliculé de 60 mg contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimés pelliculés de 15 mg : comprimés pelliculés ronds de couleur orange (6,7 mm de diamètre) portant la mention « DSC L15 » gravée. Comprimés pelliculés de 30 mg : comprimés pelliculés ronds de couleur rose (6,5 mm de diamètre) portant la mention « DSC L30 » gravée. Comprimés pelliculés de 60 mg : comprimés pelliculés ronds de couleur jaune (6,5 mm de diamètre) portant la mention « DSC L60 » gravée. **INDICATIONS** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs/des risques tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. - **POSÉOLOGIE** : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETEVE). La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEVE) et la prévention de la récurrence d'ETEVE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETEVE, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : - insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P-gp, administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient reçoit ou non antérieurement un AVK ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale. Une fois un INR > 2,0 atteint, le traitement par Lixiana doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR > 2,0 doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par Lixiana et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter Lixiana et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet de Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable > 2,0 atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. De Lixiana à Anticoagulants parentéraux : Ces agents ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Populations particulières : Évaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une ClCr de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une ClCr > 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de Lixiana chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en µmol/l : $(1.23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times (0.85 \text{ pour les femmes})) / (\text{créatininémie [µmol/l]})$ Pour la créatinine en mg/dl : $(1.40 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times (0.85 \text{ pour les femmes})) / (72 \times \text{créatininémie [mg/dl]})$ Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. L'utilisation de Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min) ou sous dialyse. Insuffisance hépatique : L'utilisation de Lixiana est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'insuffisance hépatique modérée ou sévère de saignement cliniquement significatif. Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Lixiana doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN ou de la bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN étaient exclus des études cliniques. Lixiana doit donc être utilisée avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant ≤ 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Administration concomitante avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P-gp : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétocazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil. L'utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Patients bénéficiant d'une cardioverision : Le traitement par Lixiana peut être instauré ou poursuivi chez les patients susceptibles de nécessiter une cardioverision. En cas de cardioverision guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients qui n'étaient pas traités antérieurement par des anticoagulants, le traitement par Lixiana doit débuter au moins 2 heures avant la cardioverision afin de garantir une anticoagulation adéquate. La cardioverision doit être réalisée dans les 12 heures suivant la dose de Lixiana le jour de l'intervention. Pour tous les patients bénéficiant d'une cardioverision : la prise de Lixiana conformément à la prescription doit être vérifiée avant la cardioverision. Les décisions concernant l'instauration et la durée du traitement doivent suivre les recommandations établies pour le traitement anticoagulant chez les patients bénéficiant d'une cardioverision. Mode d'administration : Voie orale. Lixiana peut être pris au cours ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque de saignement majeur. Cela peut comprendre une hémorragie gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracranienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranienues ou intracérébrales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran éxilate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement. **MISE EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** : Lixiana 15 mg n'est pas indiqué en monothérapie, car l'efficacité du traitement peut être diminuée. Il n'est indiqué que dans le cadre du relais de Lixiana 30 mg (chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs cliniques d'augmentation de l'exposition) par un AVK, avec une dose d'AVK appropriée. Risque hémorragique : L'edoxaban augmente le risque de saignement et peut provoquer des saignements graves, susceptibles d'engager le pronostic vital. Comme les autres anticoagulants,

Lixiana doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru de saignement. Le traitement par Lixiana doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple : épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban par rapport au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie graves. L'instauration du traitement doit être évitée chez les patients atteints de l'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à rechercher la présence de saignement. L'effet anticoagulant de l'edoxaban ne peut pas être surveillé de façon fiable par des analyses biologiques standards. Il n'y a pas d'agent de réversion spécifique de l'effet anticoagulant de l'edoxaban qui soit disponible. L'hémodialyse ne permet pas une élimination significative de l'edoxaban. - Patients âgés : Des précautions doivent être prises en cas d'administration concomitante de Lixiana et d'acide acétylsalicylique (AAS) chez les patients âgés car le risque de saignement peut être plus élevé. - Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min, mais non dialysée), l'aire sous la courbe (AUC) plasmatique est augmentée de respectivement 32 %, 74 % et 72 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Lixiana n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou sous dialyse. - Fonction rénale dans la FANV Une tendance à une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de la clairance de la créatinine a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré. Par conséquent, chez les patients présentant une FANV et ayant une clairance de la créatinine élevée, l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel. Évaluation de la fonction rénale : la clairance de la créatinine doit être contrôlée au début du traitement chez tous les patients et si cela est cliniquement indiqué par la suite. - Insuffisance hépatique : Lixiana n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Lixiana doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN ou de la bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN) ou de la bilirubine totale doivent être surveillés attentivement. Lixiana doit donc être utilisé avec précaution dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique chez les patients traités par Lixiana pendant plus d'un an. - Interruption en cas d'intervention chirurgicale et d'autres interventions : Si l'anticoagulation doit être interrompue pour diminuer le risque de saignement en cas d'intervention chirurgicale ou d'autres interventions, le traitement par Lixiana doit être interrompu le plus tôt possible et de préférence au moins 24 heures avant l'intervention. Pour décider si une intervention doit être différée jusqu'à 24 heures après la dernière dose de Lixiana, la majoration du risque de saignement doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention. Le traitement par Lixiana doit être réinstauré après l'intervention chirurgicale ou les autres interventions dès qu'une hémostase stable a été obtenue, en tenant compte du délai d'apparition de l'effet thérapeutique anticoagulant de l'edoxaban est de 1 à 2 heures. Si le patient ne peut pas prendre de médicaments par voie orale pendant la période pré opératoire, envisager l'administration d'un anticoagulant par voie parentérale puis effectuer le relais par Lixiana en une seule prise par jour. - Interactions avec d'autres médicaments modifiant l'hémostase. L'administration concomitante de médicaments modifiant l'hémostase peut majorer le risque de saignement. Ils incluent l'acide acétylsalicylique (AAS), les antiagrégants plaquettaires (AAP) inhibiteurs des récepteurs P2Y12, les autres anti-thrombotiques, les traitements fibrinolytiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSR) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (NSNA) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris de façon régulière. - Prothèses valvulaires cardiaques et sténose mitrale modérée à sévère : L'edoxaban n'a pas été étudié chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, chez les patients pendant les trois premiers mois suivant l'implantation d'une valve cardiaque biologique présentant ou non une fibrillation atriale ou chez les patients présentant une sténose mitrale modérée à sévère. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. - Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolotomie pulmonaire : Lixiana n'est pas recommandée en alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou chez les patients susceptibles d'être traités par thrombolyse ou embolotomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité de l'edoxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques. - Patients présentant un cancer évolutif : L'efficacité et la sécurité de l'edoxaban dans le traitement et/ou la prévention des ETEVE chez les patients présentant un cancer évolutif n'ont pas été étudiées. - Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides : Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) contenant de l'edoxaban ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti bêta 2 glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un AVK. - Paramètres de la coagulation : Bien que le traitement par l'edoxaban ne nécessite pas de surveillance de routine, l'effet de l'anticoagulation peut être estimé par un dosage quantitatif étaloné de l'activité anti-facteur Xa, ce qui peut aider à la décision clinique dans des situations particulières, par exemple, en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence. L'edoxaban augmente les valeurs des tests standards de la coagulation tels que le temps de Quick (TQ), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA) en raison de l'inhibition du FXa. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont toutefois faibles, sujettes à un degré de variabilité important et ne sont pas utiles pour surveiller l'effet anticoagulant de l'edoxaban. - **EFFETS INDESIRABLES** : La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez 21 105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et 292 patients présentant un ETEVE (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg (incluant la dose réduite de 30 mg) était de 2,5 ans chez les 7 012 patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et de 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusai-VTE. Des effets indésirables ont été observés chez 2 256 patients (32,2 %) traités par l'edoxaban 60 mg (et à la dose réduite de 30 mg) dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et 1 249 patients (30,3 %) dans l'étude Hokusai-VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'adjudication étaient l'hémorragie des tissus mous cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusai-VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organes et peuvent être sévères, voire fatals. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. La liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pilotes de phase III menées chez des patients présentant un ETEVE (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) comparés pour les deux indications. Les effets indésirables sont présentés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 10/1000$), fréquent ($\geq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). - **Fréquent** : Anémie, Sensations vertigineuses, Céphalées, Douleurs abdominales, Hémorragie gastro-intestinale basse, Hémorragie gastro-intestinale haute, Hémorragie buccale/pharyngée, Nausées, Élévation de la bilirubine, Élévation des gamma-glutamyl-transférases, Hémorragie des tissus mous cutanés, Rash, Prurit, Hématurie macroscopique/hématurie urétrale, Hémorragie vaginale1, Hémorragie au site de ponction, Anomalies du bilan hépatique. - **Peu fréquent** : Thrombopénie, Hypersensibilité, Hémorragie intracranienne (HIC), Hémorragie conjonctivale/sclérale, Hémorragie intraoculaire, Autres hémorragies, Hémoptysie, Élévation de la phosphatase alcaline sanguine, Élévation des transaminases, Élévation de l'aspartate aminotransférase. Urinaire, Hémorragie du site opératoire. - **Rare** : Réaction anaphylactique, Œdème allergique, Hémorragie sous-arachnoïdienne, Hémorragie péricardique, Hémorragie rétroptériénale, Hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges), Hématroses, Hémorragie sous durale et Hémorragie périorbitaire (Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans.). **Description de certains effets indésirables** : En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Lixiana peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. www.afmps.be, adverse.reactions@afmg.afmps.be - **TITULAIRE DE LAutorisation DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 44, 81379 Munich, Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Comprimés pelliculés de 15 mg : EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016, comprimés pelliculés de 30 mg : EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015, comprimés pelliculés de 60 mg : EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028 - **SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE** : Autres anti-thrombotiques, code ATC : B01AF03 - **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 13/05/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Références : 1. Kato ET et al. *J Am Heart Assoc* 2016;5(5). pii: e003432. 2. Steffel J et al. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1169-78. 3. Ruff CT et al. *Am Heart J* 2010; 160(4):635-641. 4. Giugliano RP et al. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104; and supplementary appendix. 5. Ruff CT et al. *Lancet* 2015;385(9984):2288-95. 6. Steffel J et al. *Eur Heart J* 2018; 39(16):1330-1393. 7. LIXIANA® Résumé des caractéristiques du produit, Mai 2019.

AVC : accident vasculaire cérébral ; FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire



CONÇU POUR LE PATIENT VIEILLISSANT AVEC FANV¹⁻³

LIXIANA® a été développé pour une large population de patients vieillissants avec FANV¹⁻⁴. LIXIANA® offre une combinaison unique de bénéfices cliniques^{1,4-5} et pratiques^{6,7} pour répondre aux besoins de vos patients vieillissants avec FANV.



VOTRE CHOIX POUR
LE PATIENT VIEILLISSANT
AVEC FANV

LIXIANA® 1x/j est indiqué chez les patients adultes dans⁷ :

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) après au moins 5 jours d'anticoagulant parentéral.
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP après au moins 5 jours d'anticoagulant parentéral.

Sortie de crise: la France ouvrira-t-elle ses frontières aux touristes ?

Le Covid-19 a mis les Etats face à leurs contradictions. Les vacances d'été risquent de jeter un froid entre les pays européens. Une guerre de communication et de pragmatisme. Le coronavirus et le tourisme sont sur un terrain où l'économie pourrait servir d'arbitre.

Samuel Lemaire

Le cas surréaliste belge

Osons le reconnaître, certaines sorties n'ont pas toujours été heureuses dans cette crise. En Belgique, comme ailleurs, le monde politique et médical s'est prononcé parfois avec désinvolture face à l'arrivée du Covid-19. Chez nos voisins, la ministre de la Santé Maggie De Block (Libérale flamande et médecin généraliste de formation) a accumulé les bévues. Le 28 février, sur Tweeter, elle n'hésitait pas à traiter de «tragédiennes» les médecins qui tiraient la sonnette d'alarme, avant de retirer son tweet. A la Chambre le 5 mars, elle décrira le Covid-19 comme une grippe «moyenne». Le 23 mars, après une confusion communautaire quant à la distribution des masques, le Royaume apprend que sa ministre de la Santé avait fait détruire, sans le remplacer, un stock stratégique. Depuis ces constats et la création d'un ministère du masque (dédié à un de ses proches) les rendez-vous ratés se sont multipliés. Le porte-parole interfédéral

de crise, le Dr Emmanuel André s'est retiré de ses fonctions le 24 avril. En France, les sorties médiatiques du professeur Didier Raoult et du très controversé Luc Montagnier, prix Nobel de médecine, ont alimenté les théories du complot.

Une communication proche entre la Belgique et la France

Il n'est un secret pour personne que l'ancien premier ministre belge Charles Michel et son homologue français Emmanuel Macron entretiennent des liens d'amitié solides. Du haut de leurs 42 ans, ils possèdent une vision similaire de l'Europe et Emmanuel Macron a pesé de tout son poids pour faire élire Charles Michel à la Présidence européenne. La première Ministre belge par intérim, Sophie Wilmès, promue par son prédécesseur embrasse la même lignée. Il est frappant de constater le jeu de ping-pong en terme de communication. Suivant la première sortie télévisuelle guerrière du Président français,

Sophie Wilmès s'est exprimée le lendemain de manière plus maternelle. La structure de son discours était néanmoins en tout point identique. La suite n'a été qu'un copier-coller adapté. La dernière sortie comparable est le fameux «code couleur». En France, cela détermine les départements contaminés ou pas, s'ils sont verts ou rouges. Dans la compliquée Belgique, ils seront parfois... oranges.

Les chiffres du tourisme

En France, premier pays du tourisme accueillant quelque 89 millions de personnes par an (chiffres 2017), il n'existe aucun ministre de tutelle. «Tout au plus un secrétaire d'Etat» faisait remarquer dernièrement Christophe Bouquet, membre du Club des Sites du Gard.

Il est en effet vrai que Jean-Baptiste Lemoyne (UMP) n'est que secrétaire d'Etat auprès du ministre des Affaires Etrangères et de l'Europe. Le tourisme n'est qu'une de ses nombreuses attributions. Et Christophe Bouquet de renchérir dans les colonnes du *Midi Libre*: «la chute vertigineuse du tourisme prévue en France cet été pourrait être l'électrochoc nécessaire pour désigner quelqu'un dont ce serait le ministère principal».

Dans son rapport annuel, Carole Delga (PS), présidente de l'Occitanie, fai-



sait remarquer que la consommation touristique représentait l'année passée quelque 14 milliards, soit 10% du PIB régional et que hors l'emploi public, ce secteur clef engendrait 108.000 emplois. Une manne essentielle pour l'une des plus pauvres régions de France.

Sébastien Arnau, directeur général du pont du Gard, toujours dans le *Midi Libre*, souhaitait rappeler qu'en 10 ans, le site avait accueilli 15 millions de visiteurs et avait généré plus de 145 millions de retombées économiques dans la région.

Fait important et toujours d'après les chiffres de la Région Occitanie, sur 1,41 milliard investi chaque année dans le tourisme, plus de la moitié (56%) de ce montant l'est dans les secondes résidences. Preuve s'il en est de la force du secteur privé dans ce domaine si particulier.

Si trois quarts des touristes sont Français, les Néerlandais représentent 24% de la population étrangère, contre 17% pour les Allemands. Suivent les Belges (14%). Les Luxembourgeois représentent moins de 5% des visiteurs étrangers.

Et le passage des frontières dans tout ça

Questionné quant à la possibilité de voir des touristes étrangers affluer en masse cet été dans l'Hexagone, le ministre français de la Santé, Olivier Véran s'est exprimé auprès de nos confrères de LCI en ces termes: «Je ne suis pas sûr que cela soit raisonnable de l'anticiper, de l'envisager». Il souhaite attendre début juin pour se prononcer.

Lorsque l'on compare la stratégie belge et française, on est en droit d'avoir un doute. Le gouvernement ad interim belge vient de publier un plan «audacieux» sur la sortie du confinement. Dans la phase 3 du déconfinement, la reprise éventuelle de l'HORECA serait organisée le 8 juin. Une échéance certes à confirmer mais qui au vu de la communication quasi similaire entre la France et la Belgique pourrait engendrer une échéance similaire en France.



Si la mortalité Covid-19 suit une courbe descendante, la réalité économique pousse la France à ouvrir ses frontières fin juin.

Une source bien informée aux Affaires Etrangères belges nous informe de la chose suivante «Nous avons des accords avec les Affaires Etrangères depuis quelques semaines déjà. Il se pourrait que nous permettions à nos ressortissants de partir en France si le pays passe sous les 100 décès par jour en milieu hospitalier. Pour sa part, Christian Estrosi, Maire de Nice (LR) a réclamé un «passeport sanitaire» qui permet de justifier d'un test PCR négatif au Covid-19. Un document adminis-

tratif qui devrait être remis 48 heures avant le déplacement, détaille-t-il dans une demande formulée à Edouard Philippe. Une règle qui ne s'appliquerait pas aux régions frontalières.

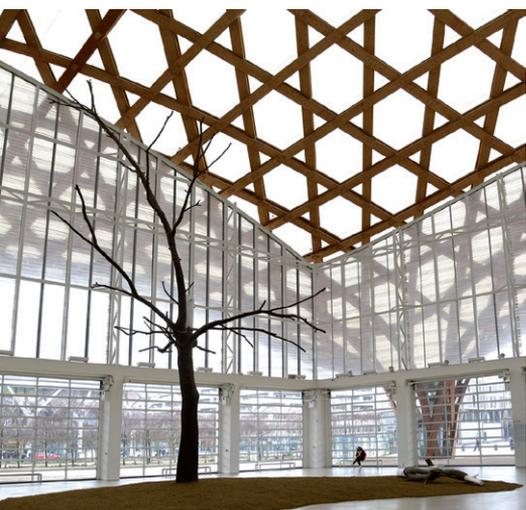
En conclusion, nous avons de fortes chances de penser que si la mortalité Covid-19 suit une courbe descendante, la réalité économique pousse la France à ouvrir ses frontières fin juin. Nos voisins ne pourraient se permettre de faire la fine bouche dans le climat économique que nous traversons actuellement. S'il est vrai que le Luxembourg sert d'exemple en Europe actuellement, nous conseillons à nos compatriotes d'opter pour des maisons individuelles si l'opportunité se présente. Des Mas avec jardins où le confinement sera possible au pays des cigales et du pastis. ■



Exposition

Indistinti confini – Noce, Giuseppe Penone

Pour célébrer ses 10 ans, le Centre Pompidou-Metz a invité Giuseppe Penone à investir son Forum pour une durée prolongée. L'artiste a implanté dans cet espace en accès libre, largement ouvert sur l'extérieur et remarquablement haut, une installation inédite: le moulage en bronze d'un noyer haut d'une quinzaine de mètres, dont certains tronçons et ramifications seront de marbre blanc. La ramure de l'arbre et la charpente évasée du Centre Pompidou-Metz, dessinée par Shigeru Ban, entrent en résonance, partageant une structure proche, en ombrelle maillée. Croissance du végétal, fusion de l'alliage et concrétion de la pierre: les éléments convoqués dans *Indistinti confini – Noce* («Frontières indistinctes – Noyer») forment un bois hybride tout à la fois minéral et métallique, immaculé et patiné. L'artiste voit pourtant dans ces différents matériaux le continuum d'une matière unique, prise à différents moments de fluidité et d'écoulement.



© ADAGP 2020

Jusqu'au 5 septembre - Centre Pompidou de Metz - 1, Parvis des Droits de l'Homme - F-57020 Metz
www.centrepompidou-metz.fr



Sortie nature

Zoo d'Amnéville

Le zoo d'Amnéville est un zoo privé et indépendant qui ne reçoit aucune subvention. Il existe depuis 1986 et accueille chaque année plus de 500 000 visiteurs. Il est pourtant doté de plus de 2000 animaux. On peut y flâner sur 18 hectares mais également assister à des spectacles avec des tigres, des rapaces, des manchots, des otaries, des perroquets... Les horaires de nourrissage sont programmés et commentés pour le plaisir des petits et des grands. Le 15 janvier dernier, le zoo a eu le bonheur de voir naître 3 bébés tigres blancs, un beau cadeau de dame nature, ils sont précieux ces petits.

Sur réservation et après un cours théorique sur l'espèce choisie, il est possible d'entrer en immersion et d'approcher vos animaux favoris: pandas roux, otaries, manchots et loups... C'est une expérience unique et inoubliable.

Ouvert toute l'année -
www.zoo-amneville.com

Concert

Ayo

Ayo enchaîne depuis plus de dix ans les succès folk-soul avec une précieuse touche de fraîcheur. S'il y a bien une

artiste unanimement reconnue pour sa générosité en concert, c'est elle. Il faut dire que depuis ses débuts très remarqués en 2006 avec l'album *Joyful* et l'entêtant hit *Down on my knees*, l'artiste folk-soul allemande enchaîne les succès avec une grande sincérité. Elle fait son grand retour avec un nouvel album *ROYAL* ! Un niveau mélodique et émotionnel auquel il est difficile de résister. Ayo c'est une inspiration enthousiaste, tantôt pop folky, groovy, mais aussi des rythmiques jamaïcaines, un peu de mandoline et du pop jazzy. C'est un nouveau départ et à la fois un retour aux sources. Entre folk épuré et soul, *ROYAL* est l'album qui reconnecte Ayo, plus fort encore, avec son public.

Mercredi 25 novembre 2020 au CHAPITO du Casino 2000 de Mondorf-les-Bains. Tarif: à partir de 33 €. Ouverture 19h, concert 20h.
www.casino2000.lu



© Sophie Koella



INUVAIR®

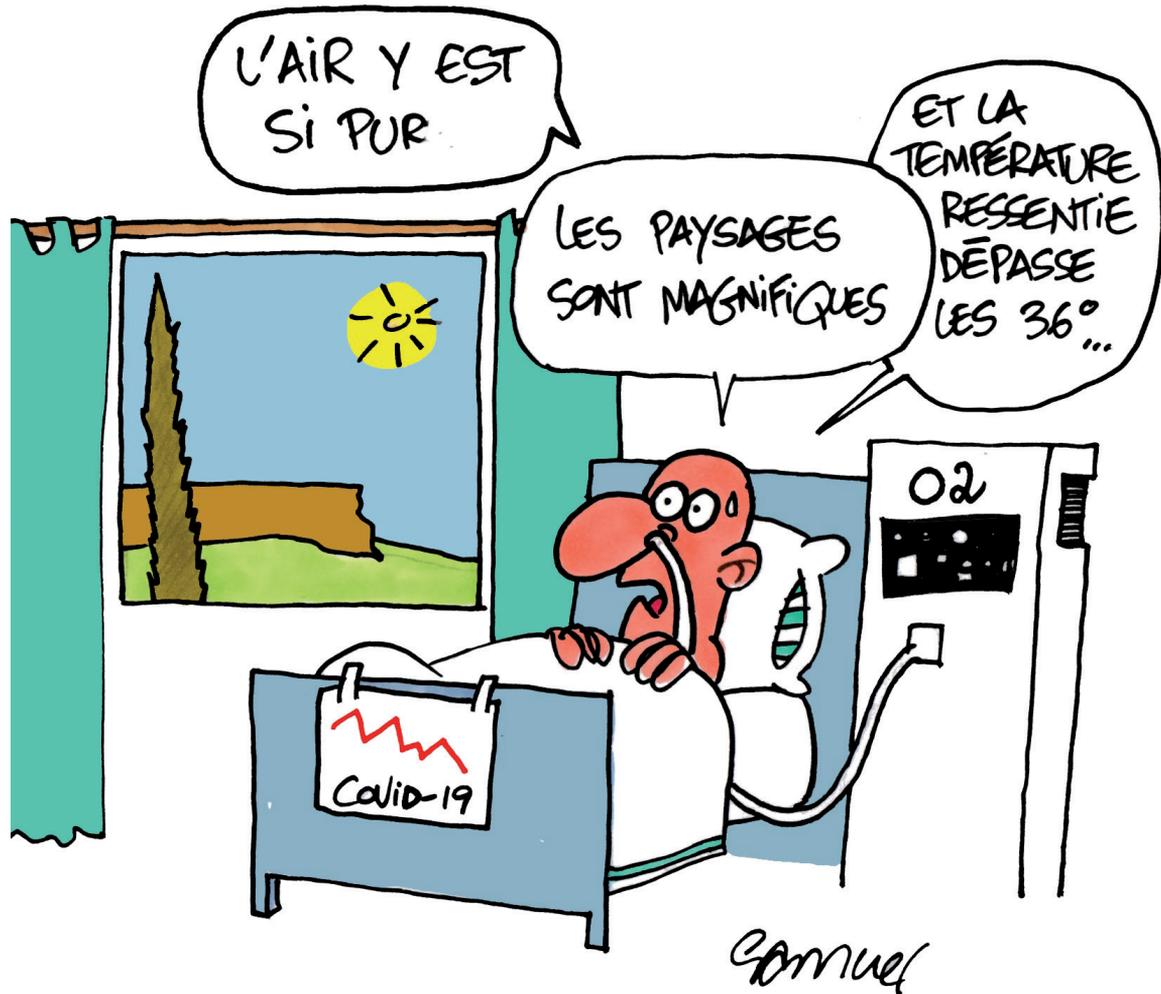
Inuvair® NEXThaler® 100/6 3-pack¹ (conditionnement de 3 inhalateurs)



ASTHME/BPCO

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose mesurée de 10 mg contient : 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone anhydre et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. C'est équivalent à une dose délivrée (à partir de l'embout buccal) de 81,9 microgrammes de dipropionate de béclométhasone anhydre et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Excipients à effet notoire: Chaque inhalation contient 9,9 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre pour inhalation. L'inhalateur multidoses contient une poudre blanche ou blanc cassé. **DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques : ASTHME :** Inuvair Nexthaler est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Inuvair Nexthaler est indiqué chez l'adulte. **BCPO :** Traitement symptomatique des patients présentant un BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur prédite) et des antécédents d'exacerbations répétées, et qui présentent des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée. **Posologie et mode d'administration :** Voie inhalée. **ASTHME :** Inuvair Nexthaler ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de Inuvair Nexthaler est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie. Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement. La distribution en particules de taille extrafine rend nécessaire un ajustement posologique lorsque les patients remplacent une formulation caractérisée par une distribution de particules de taille non extrafine par Inuvair Nexthaler. Lors de ce remplacement de traitement, la dose journalière totale recommandée de dipropionate de béclométhasone pour Inuvair Nexthaler est plus faible que celle des traitements délivrant du dipropionate de béclométhasone en particules non extrafines et doit être adaptée aux besoins de chaque patient. Cependant, un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients remplaçant Inuvair, solution pour inhalation en flacon pressurisé par Inuvair Nexthaler, poudre pour inhalation. Il existe deux stratégies de traitement: **A. Traitement d'entretien :** Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. **A. Traitement d'entretien :** Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur séparé à action rapide, en tant que médicament de crise. **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** Une à deux inhalations deux fois par jour. La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour. **B. Traitement d'entretien et des symptômes :** Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne d'Inuvair Nexthaler et utilisent aussi Inuvair Nexthaler, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes de l'asthme. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Inuvair en tant que médicament de crise. On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Inuvair Nexthaler chez les patients avec : - un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise. - des antécédents d'exacerbations de l'asthme nécessitant une intervention médicale. Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires d'un traitement des symptômes. **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** La dose d'entretien recommandée est une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir). Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée. La dose journalière maximale est de 8 inhalations. Il est fortement conseillé aux patients, qui nécessitent une utilisation fréquente des inhalations supplémentaires quotidiennes, de consulter un médecin. Ces patients doivent être resourcis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré. **Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Inuvair Nexthaler chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 11 ans et moins. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont récapitulées dans les rubriques 4.8 et 5.1 du RCP, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être effectuée. Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit d'Inuvair Nexthaler est adapté pour un traitement optimal du patient et qu'il n'est changé que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de Inuvair Nexthaler, l'administration d'un corticoïde sur pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace. Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé. **BPCO : Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** Deux inhalations deux fois par jour. Populations particulières: Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de Inuvair Nexthaler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Mode d'administration :** Nexthaler est un inhalateur actionné par la respiration. Les patients atteints d'asthme modéré et sévère ou une BPCO sont en mesure d'exercer un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de Nexthaler (voir la rubrique 5.1 du RCP). La délivrance de Inuvair Nexthaler est indépendante du débit inspiratoire, dans l'intervalle des débits que cette population de patients peut atteindre avec l'inhalateur. L'utilisation correcte de l'inhalateur Nexthaler est essentielle pour le succès du traitement. Il doit être recommandé aux patients de lire attentivement la notice et de suivre les instructions qui y sont présentées. Pour des raisons pratiques, le prescripteur trouvera ces instructions ci-dessous. Le nombre de doses s'affichant dans la fenêtre du boîtier ne diminuera à la fermeture du couvercle que si le patient a effectué une inhalation avec l'inhalateur. Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire. Lorsque le patient a ouvert l'inhalateur, mais n'a pas pratiqué d'inhalation et qu'il a fermé le couvercle, la dose est renvoyée dans le réservoir de poudre situé à l'intérieur de l'inhalateur ; la dose suivante peut être inhalée en toute sécurité. Les patients doivent se rincer la bouche et se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubrique 4.4 du RCP). **MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR NEXTHALER :** Voir rubrique 4.2 du RCP. **Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Effets indésirables :** Les tremblements constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Inuvair Nexthaler, des tremblements ont été observés uniquement avec le schéma posologique le plus élevé (deux inhalations deux fois par jour), ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. Aucun patient n'est sorti de l'étude à cause de tremblements. **Expérience chez les patients asthmatiques au cours des études cliniques :** La sécurité d'emploi de Inuvair Nexthaler a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées versus placebo, dans lesquelles 719 patients âgés d'au moins 12 ans, atteints d'un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiqués dans le tableau ci-dessous font référence aux patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans, et sont basées sur les résultats de sécurité d'emploi de deux études cliniques pivots ayant porté sur l'administration de Inuvair Nexthaler aux posologies recommandées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été observé au cours des études cliniques sur Inuvair Nexthaler, mais ils ont été inclus dans le tableau comme potentiel effet indésirable de classes corticostéroïdes inhalés. Les effets indésirables observés sous traitement par une association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol (Inuvair Nexthaler) sont indiqués ci-après. Ils sont classés par organes. La définition des fréquences est la suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000 et < 1/100), rare (≥ 1/10.000 et < 1/1.000) et très rare (≤ 1/10.000), inconnu (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). **Infections et infestations :** Rhinopharyngite (Peu fréquent) ; Candidose orale (Peu fréquent) ; Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO) (Fréquent) ; **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hypertiglycémie (Peu fréquent) ; **Affections psychiatriques :** Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant) (Fréquence inconnue) ; **Affections du système nerveux :** Tremblement (Fréquent) ; Céphalée (Peu fréquent) ; **Affections oculaires :** Vision floue (voir rubrique 4.4 du RCP) (Inconnu) ; **Affections cardiaques :** Tachycardie (Peu fréquent) ; Bradycardie sinusale (Peu fréquent) ; Angine de poitrine (Peu fréquent) ; Ischémie myocardique (Peu fréquent) ; **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales :** Irritation de la gorge, crise d'asthme (Peu fréquent) ; Dyspnée (Peu fréquent) ; Douleur oropharyngée (Peu fréquent) ; Dysphonie (Peu fréquent) ; Toux (Peu fréquent) ; **Affections gastro-intestinales :** Nausée (Peu fréquent) ; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fatigue (Peu fréquent) ; Irritabilité (Peu fréquent) ; **Investigations :** Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme (Peu fréquent) ; Diminution du cortisol libre urinaire (Peu fréquent) ; Diminution du cortisol sanguin (Peu fréquent) ; Augmentation de la kaliémie (Peu fréquent) ; Augmentation de la glycémie (Peu fréquent) ; Mauvaise progression des ondes à l'électrocardiogramme (Peu fréquent). Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivants: tremblement, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QT. Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométhasone sont les suivants: rhinopharyngites, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie. Les effets indésirables supplémentaires non observés au cours de l'expérience clinique avec Inuvair Nexthaler, mais généralement associés à l'administration par inhalation du dipropionate de béclométhasone sont les infections buccales fongiques et la pneumonie. Des troubles du goût ont occasionnellement été notifiés au cours d'un traitement par les corticostéroïdes inhalés. Veuillez-vous reporter à la rubrique 4.4 du RCP pour les mesures permettant de minimiser la survenue d'infections buccales fongiques, de candidose orale et de dysphonie. Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométhasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée de doses fortes. Il peut s'agir des phénomènes suivants: syndrome de Cushing, symptômes cushingoides, freinage surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome (voir aussi rubrique 4.4 du RCP). Les effets indésirables supplémentaires non observés au cours de l'expérience clinique avec des doses thérapeutiques de Inuvair Nexthaler, mais généralement associés à l'administration de 2-agonistes sont les suivants: palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie, hypokaliémie potentiellement grave et augmentation/diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et une myalgie. Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angioedème) ont également été notées. Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et un essoufflement après l'administration de la dose (voir également rubrique 4.4). Population pédiatrique : Aucune information n'est disponible sur la sécurité d'emploi de Inuvair Nexthaler chez les enfants âgés de 11 ans et moins, et seules des informations limitées ont été recueillies chez les adolescents de 12 à 17 ans. Au cours d'une étude clinique randomisée de 12 semaines menées chez des adultes et des adolescents, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un asthme modéré à sévère ont reçu Inuvair Nexthaler ou la formulation en solution pour inhalation pressurisée correspondante, à la dose d'une ou deux inhalations deux fois par jour ; la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables n'ont pas été différents chez l'adolescent par rapport à l'adulte. **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 : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversereactions@tagg.afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi SA/NV, Telecomlaan 9, 1831 Diegem, BELGIQUE. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE432013. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION :** Date de première autorisation: 13/12/2012. Date de dernière renouvellement: 02/05/2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 04/2019.

IRA-T-ON EN FRANCE CET ÉTÉ?



Comuel

N°124 MAI 2020
Semper
 LUXEMBOURG



Directrice artistique
 Nathalie Ruykens
 nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
 Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
 Dr H. Kugener, Dr J.C. Lalangue,
 Samuel Lemaire

Production et impression
 Sacha Design s.à.r.l.
 contact@sacha.lu

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

www.dsb.lu

dsb
 communication

DSB Communication s.a.
 Société anonyme au capital de 31.000 €
 Adm. dél.: Dr Corinne Rosman
 25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
 R.C.S. Luxembourg B 110.223
 Autorisation d'établissement N°123743

Chargées de relations
 Micheline Legrand
 Tél. +32 475 306 311
 mlegrand@dsb.lu

Roseline Lhote
 Tél. +352 691 22 99 22
 rlhote@dsb.lu



Directeur général
 Dr Eric Mertens
 drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
 Françoise Moitroux
 fmoitroux@dsb.lu

Rédaction
 Céline Buldgen
 cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques
 sstauner@dsb.lu

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie. Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie à usage unique contient 300 mg/200 mg de dupilumab dans 2 ml/1,14 ml de solution (150 mg/ml/175 mg/ml) respectivement. Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli à usage unique contient 300 mg/200 mg de dupilumab dans 2 ml/1,14 ml de solution (150 mg/ml/175 mg/ml) respectivement. Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection) Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** **Dermatite atopique** Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. **Asthme** Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne (PNS)** Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué. **Posologie Dermatite atopique Adultes** Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. **Adolescents** Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le tableau 1. **Tableau 1 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. **Asthme** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg, suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. autres situations, une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée. Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement. Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. Dose oubliée. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris. **Populations spéciales. Sujets âgés (> 65 ans)** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées. **Insuffisance hépatique** Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Poids corporel** Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS. Pour les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée toutes les 2 semaines est de 200 mg (< 60 kg) ou de 300 mg (> 60 kg). **Patients pédiatriques** La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant un asthme sévère. Aucune donnée n'est disponible. La polypose naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie sous-cutanée Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg/pour la dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg) respectivement dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est douloureuse, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Dermatite atopique** Adultes atteints de dermatite atopique **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite, et l'herpès buccal. De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans la dermatite atopique. Dans des études en monothérapie, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 1,9 % dans le groupe placebo, 1,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, 1,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine. Dans l'étude en association avec des corticostéroïdes topiques (CST), la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7,6 % dans le groupe placebo + CST, 1,8 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST, et 2,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST. **Tableau des effets indésirables** La sécurité du dupilumab a été évaluée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo et dans une étude de recherche de dose chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de dermatite atopique. Au cours de ces 5 études, 1 689 sujets ont été traités par injections sous-cutanées de dupilumab, avec ou sans association aux corticostéroïdes topiques (CST). Un total de 305 patients a été traité par dupilumab pendant au moins 1 an. Le Tableau 2 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 2 : Liste des effets indésirables dans la dermatite atopique**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite Herpès oral
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare	Maladie sérique/réaction de type maladie sérique
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalée
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent	Conjonctivite allergique Prurit oculaire Blépharite
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Réactions au site d'injection

Adolescents atteints de dermatite atopique La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez des

adultes atteints de dermatite atopique. La sécurité à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert réalisée chez des patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de sécurité observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1526. Le profil de sécurité à long terme du dupilumab observé chez les adolescents était en accord avec celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique **Asthme Résumé du profil de sécurité** L'effet indésirable le plus fréquent était un érythème au site d'injection. Une réaction anaphylactique a été signalée dans de très rares cas au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans l'asthme. Dans les études DRI12544 et QUEST, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 4,3 % dans le groupe placebo, de 3,2 % dans le groupe dupilumab 200 mg 1x/2 semaines et de 6,1 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines. **Effets indésirables** Un total de 2 888 patients adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévère ont été évalués dans 3 essais multicentriques randomisés, contrôlés contre placebo, d'une durée de 24 à 52 semaines (DRI12544, QUEST et VENTURE). Parmi eux, 2 678 avaient des antécédents d'une ou de plusieurs exacerbations sévères dans l'année précédant l'inclusion malgré l'utilisation régulière d'une dose moyenne à élevée de corticostéroïdes inhalés associée à un ou plusieurs autres traitements de fond (DRI12544 et QUEST). Au total, 210 patients présentant un asthme cortico-dépendant et recevant une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associée à deux autres traitements au maximum, ont été inclus (VENTURE). Le tableau 3 présente la liste des effets indésirables observés pendant les essais cliniques dans l'asthme, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 3 : Liste des effets indésirables liés à l'asthme**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare	Réaction anaphylactique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Erythème au site d'injection Cedème au site d'injection Douleur au site d'injection Prurit au site d'injection

Polypose naso-sinusienne Résumé du profil de sécurité Les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions et les œdèmes au site d'injection. Sur l'ensemble des données de sécurité, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0% dans le groupe dupilumab 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines et de 4,6% dans le groupe placebo. **Tableau des effets indésirables** Au total, 722 patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne ont été évalués dans 2 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, multicentriques d'une durée de 24 et de 52 semaines (SINUS-24 et SINUS-52). Les données de sécurité présentées sont issues des 24 premières semaines de traitement. Le tableau 4 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 4 : Liste des effets indésirables dans les études cliniques portant sur la PNS**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réaction au site d'injection Cedème au site d'injection

Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique, asthme et PNS **Hypersensibilité** De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique et de réaction anaphylactique ont été rapportés après l'administration du dupilumab. **Événements apparentés à une conjonctivite** Une conjonctivite est survenue plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite était guérie ou en cours de guérison pendant la période de traitement. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. **Éczéma herpeticum** Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. **Hyperéosinophilie** Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo. **Infections** Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients traités par le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,3% des patients traités par placebo. **Immunogénicité** Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1 fois toutes les 2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 4 % des patients présentant une dermatite atopique, un asthme ou une polypose naso-sinusienne dans les groupes placebo dans les études de 52 semaines dont les schémas posologiques étaient de 200 mg et de 300 mg administrés toutes les 2 semaines, étaient également positifs pour les anticorps dirigés contre le dupilumab; Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants. Moins de 0,6 % des patients a présenté un titre élevé d'anticorps anti-médicament (ADA) associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés. **Population pédiatrique** Le profil de sécurité observé chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les études cliniques pour la dermatite atopique était similaire à celui observé chez les adultes. Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme a été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de sécurité observé était similaire à celui observé chez les adultes. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.afmps.be – E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@cchu-nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 383 656133 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 24785592 – Fax: (+352) 24795615 **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie - 75008 Paris - France **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1229/002 - EU/1/17/1229/003 - EU/1/17/1229/004 - EU/1/17/1229/005 EU/1/17/1229/006 - EU/1/17/1229/007 - EU/1/17/1229/008 - EU/1/17/1229/017 - EU/1/17/1229/018 EU/1/17/1229/019 - EU/1/17/1229/020 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 26 septembre 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 12/2019** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> **DELIVRANCE** : SUR PRESCRIPTION MEDICALE

NOUVEAU! DEPUIS LE 1^{ER} MAI 2020

Pour vos patients souffrant de polypose
naso-sinusienne sévère*

DUPIXENT[®] (dupilumab) Injection

UNE NOUVELLE DIRECTION

Dupixent[®] est la PREMIERE biothérapie
approuvée dans l'UE pour les adultes souffrant
de polypose naso-sinusienne sévère*¹



LE PREMIER ET SEUL anticorps monoclonal 100% humain qui
inhibite les voies de signalisation des IL-4 et IL-13²

INDICATIONS*

- Traitement de la polypose naso-sinusienne sévère
- Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2
- Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère

DOSAGE DANS LA POLYPOSE NASO- SINUSIENNE SÉVÈRE

- Une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines

ADMINISTRATION**

- Au cabinet médical
- À la maison

* Pour l'indication complète, veuillez consulter la notice.

** Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer.

Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice.

1. Press Release Source: Sanofi (EURONEXT: SAN) (NASDAQ: SNY), October 29, 2019

2. SmPC Dupixent[®], last version

SANOI GENZYME

SANOI ET REGENERON COLLABORENT DANS LE PROGRAMME
DE DÉVELOPPEMENT ET LA COMMERCIALISATION DE DUPIXENT[®]